Утверждено Проблемной учебно-методической комиссией по микробиологии, вирусологии и иммунологии при Всероссийском учебно-методическом центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ в качестве учебного пособия для медицинских вузов.

АТЛАС

по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии

Под редакцией
А. А. Воробьева
А. С. Быкова

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

МОСКВА — 2003

УДК [578+579+612.017](075.8)
ББК 52.6
А 92

Рецензенты:
О. В. Бухарин, член-кор. РАН, академик РАМН, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Оренбургского государственного университета;
В. Н. Царев, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией Московского государственного медико-стоматологического университета МЗ РФ.

Авторский коллектив:

Воробьев Анатолий Андреевич — академик РАМН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова;
Быков Анатолий Сергеевич — д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова;
Пашков Евгений Петрович — д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова;
Караулов Александр Викторович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова;
Корн Май Яковлевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, руководитель группы оптических методов исследования НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН;
Быков Сергей Анатольевич — клинический ординатор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова.

А 92 **Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии:** Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 236 с.: ил.
ISBN 5-89481-136-8

Атлас составлен в соответствии с программой предмета "Микробиология, вирусология и иммунология" для медицинских вузов. Книга, написанная коллективом ведущих специалистов ММА им. И.М. Сеченова, представляет собой компактное наглядное руководство по микроорганизмам, имеющим медицинское значение, а также по иммунологии и аллергологии. Описаны определения заболеваний, механизмы передачи возбудителей, их свойства и особенности диагностики. Сведения о микроорганизмах основаны на данных последних классификационных схем.

Оригинальные цветные иллюстрации (фотографии, схемы строения микроорганизмов, иммунного ответа и иммунологических реакций), благодаря информативности и наглядности, повышают качество учебного процесса. Атлас значительно расширяет возможности учебников и руководств по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. В атласе учтены данные по классификации микроорганизмов (Bergey`s Manual of Systematic Bacteriology 2nd. Edition 2001), а также решения 7-го Международного Конгресса по таксономии вирусов о вступлении в силу новой классификации вирусов с 2002 г.

Атлас может использоваться в сфере медицинского образования в вузах, колледжах и училищах, а также как справочник для врачей, специалистов лабораторий (перечень микроорганизмов и диагностических исследований соответствует приказу МЗ РФ за № 64 от 21.02.00 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований»).

Приведен перечень экзаменационных вопросов. Атлас рекомендован Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия.

Для студентов медицинских вузов, медицинских факультетов университетов, медицинских колледжей, слушателей системы послевузовского профессионального медицинского образования, а также врачей-инфекционистов, работников санитарно-эпидемиологических служб и др.

УДК [578+579+612.017](075.8)
ББК 52.6

ISBN 5-89481-136-8

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ММА им. И. М. Сеченова за помощь, оказанную ими в процессе работы над этим изданием, и советы в работе. Некоторые препараты любезно предоставили сотрудники НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН: **Ю. В. Ананьина, С. И. Белова, Л. С. Белоусова, А. Ф. Быковски, Л. И. Грачева, М. М. Желудков, Н. В. Каражас, Н. Н. Костюкова, В. Р. Мартынова, А. Ф. Мороз, В. И. Пушкарева, И. В. Раковская, Р. А. Савельева, В. М. Сафьянова, Т. И. Сергеева, И. В. Тарасевич,** а также других НИИ и вузов: **Г. А. Дмитриев, С. А. Масюкова, А. П. Матюшина, Д. Д. Меньшиков, А. В. Орлова, И. Б. Павлова, Е. И. Ромашевская, А. С. Селезнев, В. К. Солнцева, С. А. Шевелева, Т. С. Шобухова**, за что авторы выражают им искреннюю признательность.

Отдельно хотелось бы отметить неоценимую помощь и поддержку, оказанную авторам **З. Ш. Бигильдиной** в подготовке настоящего издания, а также поблагодарить **В. А. Миронова** за доброжелательное отношение и консультативную помощь в ходе работы над атласом.

Условные сокращения

ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИБ	—	иммуноблоттинг
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИЭМ	—	иммунная электронная микроскопия
ЛПС	—	липосахарид
ОРВИ	—	острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РГА	—	реакция гемагглютинации
РИА	—	радиоиммунный анализ
РИП	—	реакция иммунного прилипания
РИФ	—	реакция иммунофлюоресценции
РН	—	реакция нейтрализации
РА	—	реакция агглютинации
РКА	—	реакция коагглютинации
РНГА (РПГА)	—	реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации
РК	—	реакция Кумбса
РП	—	реакция преципитации
РРГ	—	реакция радиального гемолиза
РСК	—	реакция связывания комплемента
РТГА	—	реакция торможения гемагглютинации
ЦНС	—	центральная нервная система

Дополнительные условные сокращения к главе 7: Иммунология и аллергология

АЗКЦ	—	антителозависимая клеточная цитотоксичность
АПК	—	антигенпрезентирующая клетка
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	—	гиперчувствительность немедленного типа
Г-КСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
МИФ	—	макрофагингибирующий фактор
М-КСФ	—	макрофагальный колониестимулирующий фактор
МФ	—	макрофаг
ЦТЛ	—	цитотоксический Т-лимфоцит
B	—	В-лимфоцит
BcR	—	В-клеточный рецептор
DC	—	дендритные клетки (dendritic cells)
FDC	—	фолликулярная дендритная клетка (follicular dendritic cell)
HLA	—	антигены лейкоцитов человека (human leukocyte antigens)
ICAM	—	молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules)
IFN	—	интерферон, (interferon)
Ig	—	иммуноглобулин
IL	—	интерлейкин, (interleiukin)
LFA	—	лейкоцитарные функциональные антигены (leikocyte function-associated antigens)
MCP	—	хемотаксический белок макрофагов (macrophage chemotactic protein)
MHC	—	главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)
MIP	—	воспалительный белок макрофагов (macrophage inflammatory protein)
NK	—	естественный киллер (natural killer, normal killer)
PAF	—	тромбоцитактивирующий фактор (platelet-activating factor)
T	—	Т-лимфоцит
TAPA-1	—	мишень для антипролиферативных антител (target of antiproliferative antibody)
TcR	—	Т-клеточный рецептор
Th	—	Т-хелпер (T-helper); Th1 — хелпер 1-го типа, Th2 — хелпер 2-го типа
TNF	—	фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor)

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЧАСТЬ 1 МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ..... 13

Глава 1 МИКРОСКОПИЯ 15

Глава 2 МИР МИКРОБОВ 20

Глава 3 БАКТЕРИОЛОГИЯ 22

3.1. ОБЩАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ 23

Классификация и формы бактерий..... 23
Структура бактериальной клетки..... 26
Размножение бактерий..... 30
Антимикробные препараты..... 31

3.2. ЧАСТНАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ..... 33

Стафилококки (род Staphylococcus)..... 35
Стрептококки (род Streptococcus)..... 37
Пневмококки (Streptococcus pneumoniae)..... 38
Энтерококки (род Enterococcus)..... 39
Микрококки (род Micrococcus)..... 40
Пептококки (род Peptococcus) 40
Пептострептококки (род Peptostreptococcus)..... 40
Гонококки (Neisseria gonorrhoeae)..... 41
Менингококки (Neisseria meningitidis)..... 42
Моракселлы (род Moraxella)..... 43
Вейлонеллы (род Veillonella)..... 43
Энтеробактерии (семейство Enterobacteriaceae)..... 43
Эшерихии (род Escherichia)..... 44
Клебсиеллы (род Klebsiella)..... 45
Морганеллы (род Morganella)..... 45
Протеи (род Proteus)..... 46
Цитробактеры (род Citrobacter)..... 46
Эдвардсиеллы (род Edwardsiella)..... 47
Энтеробактеры (род Enterobacter)..... 47
Эрвинии (род Erwinia)..... 47
Гафнии (род Hafnia)..... 47
Клюйверы (род Kluyvera)..... 47
Провиденции (род Providencia)..... 48
Серрации (род Serratia)..... 48
Сальмонеллы (род Salmonella)..... 48
Возбудитель брюшного тифа (Salmonella typhi)..... 48
Возбудители паратифов..... 49
Возбудители сальмонеллезов (S. enteritidis, S. typhimurium S. choleraesuis и др.)..... 49
Возбудители дизентерии — шигеллы (род Shigella)..... 49
Иерсинии (род Yersinia)..... 50
Возбудитель чумы (Yersinia pestis)..... 50
Возбудитель кишечного иерсиниоза (Yersinia enterocolitica)..... 51
Возбудитель псевдотуберкулеза (Yersinia pseudotuberculosis)..... 51
Вибрионы (род Vibrio)..... 52

Возбудители холеры (Vibrio cholerae)..... 52
Пастереллы (род Pasteurella)..... 53
Актинобациллы (род Actinobacillus)..... 53
Гемофилы (род Haemophilus)..... 54
Палочка инфлюэнцы (Haemophilus influenzae)..... 54
Возбудитель мягкого шанкра, или шанкроида (Haemophilus ducreyi)..... 55
Калимматобактерии (род Calymmatobacterium)..... 55
Эйкенеллы (род Eikenella)..... 55
Гарднереллы (род Gardnerella)..... 55
Бордетеллы (род Bordetella)..... 55
Возбудитель коклюша (Bordetella pertussis)..... 56
Бруцеллы (род Brucella)..... 57
Бартонеллы (род Bartonella)..... 57
Возбудитель туляремии (Francisella tularensis)..... 58
Легионеллы (род Legionella)..... 59
Кингеллы (род Kingella)..... 59
Ацинетобактеры (род Acinetobarter)..... 60
Псевдомонады (род Pseudomonas)..... 60
Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa)..... 60
Stenotrophomonas maltophilia..... 61
Буркхольдерии (род Burkholderia)..... 61
Бактероиды (род Bacteroides)..... 62
Фузобактерии (род Fusobacterium)..... 62
Лептотрихии (род Leptotrichia)..... 63
Превотеллы (род Prevotella)..... 63
Порфиромонады (род Porphyromonas)..... 64
Билофилы (Bilophila wadsworthia)..... 64
Bacillus cereus..... 65
Клостридии (род Clostridium)..... 66
Возбудитель столбняка Clostridium tetani..... 66
Возбудители газовой гангрены (Clostridium spp.)..... 67
Clostridium perfringens..... 67
Clostridium novyi..... 68
Clostridium ramosum..... 68
Clostridium histolyticum..... 68
Clostridium septicum..... 68
Возбудитель ботулизма (Clostridium botuliniim)..... 69
Clostridium difficile..... 69
Лактобациллы (род Lactobacillus)..... 70
Листерии (род Listeria)..... 70
Коринебактерии (род Corynebacterium)..... 71
Возбудитель дифтерии (Corynebacterium diphtheriae)..... 71
Микобактерии (род Mycobacterium)..... 72
Микобактерий туберкулеза (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum)..... 73
Возбудители микобактериозов (условно-патогенные микобактерии)..... 75
Микобактерии проказы (лепры) — Mycobacterium Leprae..... 75
Актиномицеты (род Actinomyces)..... 76
Нокардии (род Nocardia)..... 76
Бифидобактерии (род Bifidobacterium)..... 77

Эубактерии (род Eubacterium)..... 77
Пролионибактерии (род Propionibacterium)..... 77
Мобилункусы (род Mobiluncus)..... 77
Трепонемы (род Treponema)..... 78
Возбудитель сифилиса (Treponema pallidutn, подвид pallidum)..... 78
Возбудитель эндемического сифилиса (Treponema pallidum, подвид endemicum)..... 79
Treponema pallidum подвид pertenue..... 79
Treponema carateum..... 80
Боррелии (род Borrelia)..... 80
Возбудитель эпидемического возвратного тифа (Borrelia recurrentis)..... 81
Возбудители клещевого возвратного тифа..... 82
Borrelia burgdorferi..... 82
Лептоспиры (род Leptospira)..... 82
Кампилобактерии (род Campylobacter)..... 83
Хеликобактерии (род Helicobacter)..... 83
Helicobacter pylori..... 83
Спириллы (род Spirillum)..... 84
Волинеллы (род Wolinella)..... 84
Риккетсии и эрлихии (тип Proteobacteria, класс Alphaproteobacteria, порядок Rickettsiales)..... 85
Риккетсии, имеющие медицинское значение..... 87
Ориенции (род Orientia)..... 88
Эрлихии (род Ehrlichia)..... 88
Коксиеллы (род Coxiella)..... 88
Хламидии (семейство Chlamydiaceae)..... 89
Chlamydia trachomatis..... 89
Chlamydia pneumoniae..... 90
Chlamydia psittaci..... 90
Микоплазмы (семейство Mycoplasmataceae)..... 91
Фаготипирование..... 92
Облигатные анаэробы..... 92
Не ферментирующие бактерии..... 94
Полимеразная цепная реакция..... 95

Глава 4 ВИРУСОЛОГИЯ 98

4.1. ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ 99

Структура вирусов..... 99
Классификация и морфология вирусов..... 100
Репродукция вирусов..... 101
Механизм репродукции вирусов..... 101
Культивирование и индикация вирусов..... 103
Бактериофаги (фаги)..... 104

4.2. ЧАСТНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ..... 106

Основные вирусы человека и животных (классификация и содержание)..... 106
Поксвирусы (семейство Poxviridae)..... 107
Герпесвирусы (семейство Herpesviridae)..... 109
Аденовирусы (семейство Adenoviridae)..... 113

Папилломавирусы (семейство Papillomaviridae)..... 113
Парвовирусы (семейство Parvoviridae)..... 114
Полиомавирусы (семейство Polyomaviridae)..... 114
Семейство Circinoviridae..... 115
Реовирусы (семейство Reoviridae)..... 115
Пикорнавирусы (семейство Picornaviridae)..... 117
Калицивирусы (семейство Calidviridae)..... 120
Вирус гепатита Е..... 120
Астровирусы (семейство Astroviridae)..... 121
Коронавирусы (семейство Coronaviridae)..... 121
Флавивирусы (семейство Flaviviridae)..... 122
Вирус гепатита G (HGV)..... 123
Тогавирусы (семейство Togaviridae)..... 124
Филовирусы (семейство Filoviridae)..... 125
Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae)..... 125
Рабдовирусы (семейство Rhabdoviridae)..... 127
Ортомиксовирусы (семейство Orthomyxoviridae)..... 129
Буньявирусы (семейство Bunyaviridae)..... 130
Вирус гепатита D..... 131
Аренавирусы (семейство Arenaviridae)..... 131
Ретровирусы (семейство Retroviridae)..... 132
Вирус иммунодефицита человека..... 133
Гепаднавирусы (семейство He pad na viridae)..... 134
Медленные вирусные инфекции и прионные болезни..... 136
Арбовирусы и робовирусы..... 138
Возбудители вирусных гепатитов..... 139
Возбудители острых респираторных вирусных инфекций..... 139

Глава 5 ПРОТОЗООЛОГИЯ..... 142

5.1. ОБЩАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ..... 143

Строение и классификация простейших..... 143

5.2. ЧАСТНАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ..... 144

Возбудитель амебиаза (Entamoeba histolytica)..... 144
Неглерии (род Naegleria), акантамебы (род Acanthamoeba), гартманеллы (род Hartmanella)..... 145
Лейшмании (род Leishmania)..... 145
Трипаносомы (род Trypanosoma)..... 146
Лямблии, или гиардии (род Lamblia, или Giardia)..... 148
Мочеполовая трихомонада (Trichomonas vaginalis)..... 148
Плазмодии малярии (род Plasmodium)..... 150
Токсоплазма (Toxoplasma gondii)..... 153
Саркоцисты (Sarcocystis bovihominis, Sarcocystis suihominis)..... 154
Изоспоры (род Isospora)..... 154
Криптоспоридии (род Cryptosporidium)..... 155
Циклоспоры (Cyclospora cayetanensis)..... 155
Бабезии (род Babesia)..... 156
Балзнтидии (Balantidium coli)..... 156
Микроспоридии (тип Microspora)..... 157
Бластоцисты (Blastocystis hominis)..... 158

Глава 6 МИКОЛОГИЯ..... 160
6.1. ОБЩАЯ МИКОЛОГИЯ..... 161
Строение и классификация грибов..... 161
6.2. ЧАСТНАЯ МИКОЛОГИЯ..... 164
Клиническая классификация заболеваний (микозов), вызываемых грибами..... 164
Возбудители поверхностных микозов (кератомикозов)..... 165
Malassezia furfur..... 165
ExophiaLa werneckii..... 165
Piedraia hortae..... 165
Trichosporon beigelii..... 166
Возбудители эпидермофитии (эпидермомикозов, дерматомикозов) 166
Epidermophyton floccosum..... 167
Microsporum audounii..... 167
Microsporum ferrugineum..... 167
Trichophyton tonsurans..... 168
Trichophyton violaceurn..... 168
Trichophyton interdigitale (Trichophyton mentagrophytes v. interdigitale)..... 168
Trichophyton rubruin..... 168
Trichophyton schoenleinii..... 169
Microsporum canis..... 170
Microsporum gallinae..... 170
Trichophyton verrucosum..... 170
Trichophyton mentagrophytes v. mentagrophytes..... 170
Microsporum cookie..... 171
Microsporum gypseum..... 171
Microsporum nanum..... 171
Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов..... 171
Возбудитель споротрихоза (Sporothrix schenckii)..... 171
Возбудители хромобластомикоза..... 172
Возбудители феогифомикоза..... 173
Возбудители мицетомы..... 173
Возбудители системных, или глубоких, микозов..... 174
Histoplasma capsulatum..... 174
Blastomyces dermatitidis..... 174
Paracoccidioides brasiliensis..... 175
Coccidioides immitis..... 175
Cryptococcus neoformans..... 176
Возбудители оппортунистических микозов..... 176
Кандиды (род Candida)..... 176
Мукор (род Mucor)..... 177
Ризопус (род Rhizopus)..... 177
Аспергиллы (род Aspergillus)..... 178
Пенициллы (род Penicillum)..... 178
Фузарии (род Fusarium)..... 179
Пневмоцисты (Pneumocystis carinii)..... 179
Возбудители микотоксикозов..... 180
Неклассифицированные патогенные грибы..... 181
Loboa loboi..... 181
Rhinosporidium seeberi..... 181

ЧАСТЬ 2 ИММУНОЛОГИЯ и АЛЛЕРГОЛОГИЯ..... 184
Глава 7
Структура иммунологии и иммунитет..... 185
Органы, ткани и клетки иммунной системы..... 185
Антигены..... 186
Комплемент..... 187
Фагоцитоз, опсонины..... 188
NK-клетки..... 190
Антитела, строение и функции иммуноглобулинов..... 190
Свойства антител..... 192
Презентация антигена, кооперация иммунокомпетентных клеток 192
Иммунный ответ: гуморальный, клеточный..... 195
Противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противопротозойный и противоопухолевый иммунитет..... 196
Иммунологическая память, иммунологическая толерантность.... 198
Аллергия: ГНТ, ГЗТ..... 199
Цитокины..... 204
Методы оценки иммунного статуса..... 206
Иммуномодуляторы..... 207
Нормальная микрофлора тела человека и ее значение..... 207
Иммунодиагностические реакции (реакции антиген—антитело)... 211
Реакция агглютинации..... 211
Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации..... 212
Реакция коагглютинации..... 212
Реакция Кумбса..... 213
Реакция торможения гемагглютинации..... 213
Реакция преципитации..... 213
Реакция нейтрализации..... 215
Реакция связывания комплемента..... 215
Реакция радиального гемолиза..... 216
Реакция иммунного прилипания..... 216
Реакция иммунофлюоресценции..... 216
Иммуноферментный анализ..... 217
Радиоиммунный анализ..... 217
Иммуноблоттинг..... 218
Иммунная электронная микроскопия..... 218
Нобелевские лауреаты по иммунологии и смежным областям..... 219
Приложение ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ..... 222
Указатель микроорганизмов..... 228
Указатель болезней..... 230

А. С. Быков, Е. П. Пашков, А. А. Воробьев, М. Я. Корн, С.А. Быков

Часть 1

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

(микроскопия, мир микробов, бактериология, вирусология, протозоология, микология)

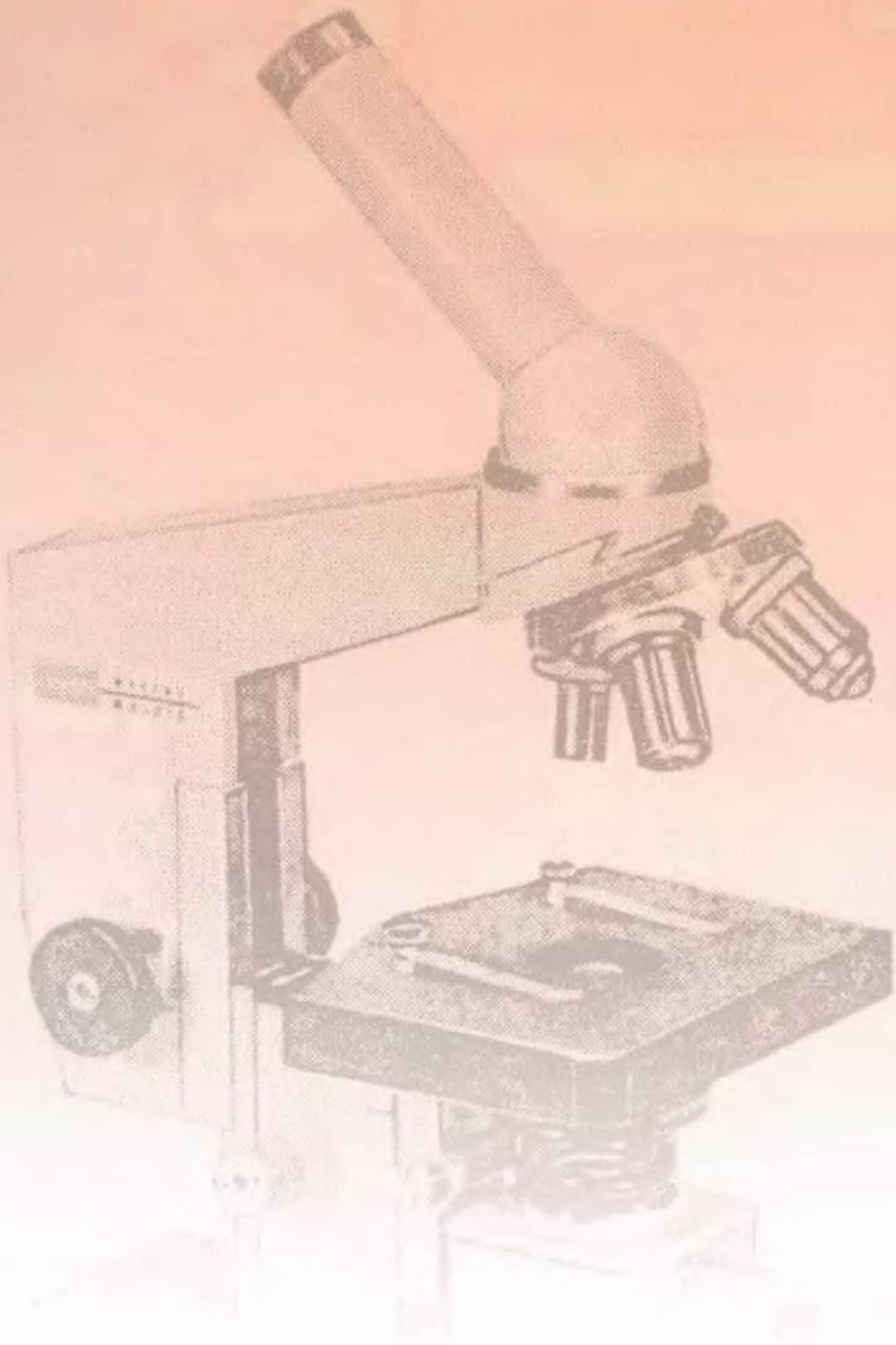


Глава 1

МИКРОСКОПИЯ

Глава 2

МИР МИКРОБОВ



Световая микроскопия

Для обнаружения и исследования микроорганизмов применяют микроскопы. Световые микроскопы предназначены для изучения микроорганизмов, которые имеют размеры не менее 0,2 мкм, а электронные — для изучения более мелких объектов (вирусы и структуры микроорганизмов).

Световые микроскопы подразделяются на студенческие, рабочие, лабораторные и исследовательские, различающиеся по конструкции и комплектации оптикой (рис. 1.1–1.3). Отечественные микроскопы («Биолам», «Бимам», «Микмед») имеют обозначения, указывающие, к какой группе они относятся (С — студенческие, Р — рабочие, Л — лабораторные, И — исследовательские); комплектация обозначается цифрой.

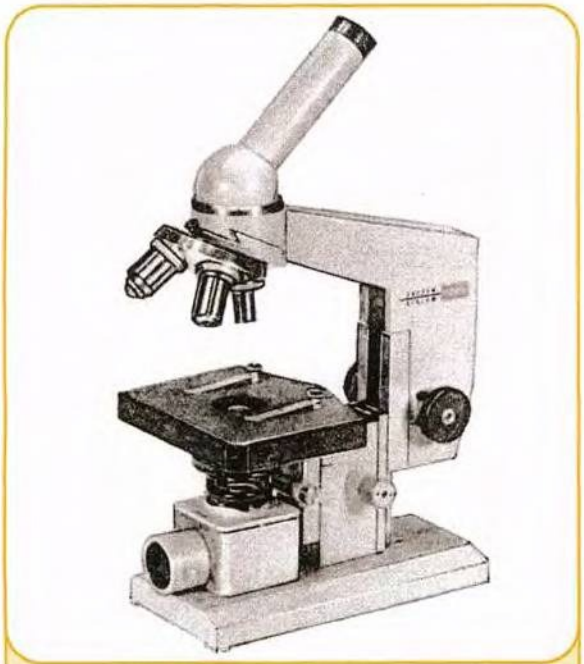


Рис. 1.1. Студенческий микроскоп



Рис. 1.2. Рабочий микроскоп



Рис. 1.3. Лабораторный микроскоп

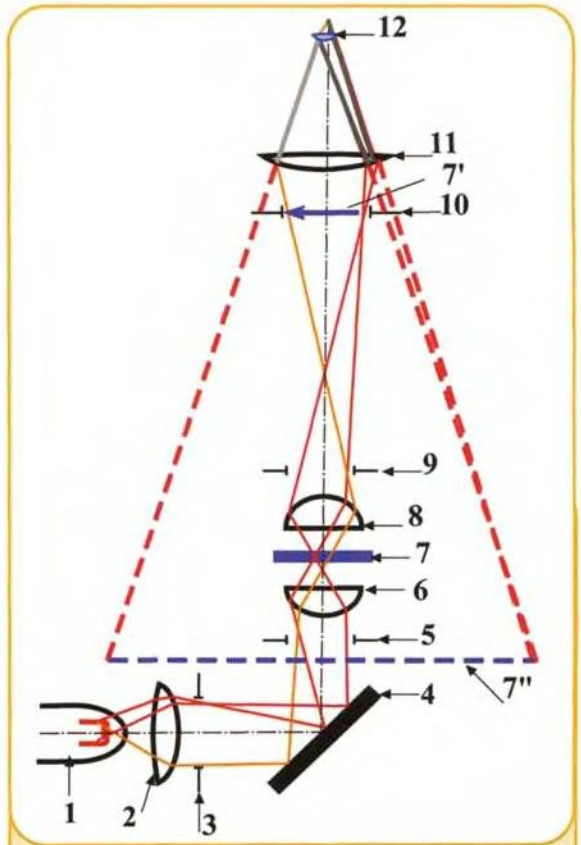


Рис. 1.4. Принципиальная схема микроскопа и осветительной системы:
1 — источник света; 2 — коллектор; 3 — ирисовая полевая диафрагма; 4 — зеркало; 5 — ирисовая апертурная диафрагма; 6 — конденсор; 7 — препарат; 7′ — увеличенное действительное промежуточное изображение препарата, образуемое объективом; 7″ — увеличенное мнимое окончательное изображение препарата, наблюдаемое в окуляре; 8 — объектив; 9 — выходной значок объектива; 10 — полевая диафрагма окуляра; 11 — окуляр; 12 — глаз.

В микроскопе различают механическую и оптическую части. К механической части относятся: штатив (состоящий из основания и тубусодержателя) и укрепленные на нем тубус с револьвером для крепления и смены объективов, предметный столик для препарата, приспособления для крепления конденсора и светофильтров, а также встроенные в штатив механизмы для грубого (макромеханизм, макровинт) и тонкого (микромеханизм, микровинт) перемещения предметного столика или тубусодержателя.

Оптическая часть микроскопа представлена объективами, окулярами и осветительной системой, которая, в свою очередь, состоит из расположенных под предметным столиком конденсора Аббе, зеркала, имеющего плоскую и вогнутую сторону, а также автономного или встроенного осветителя. Объективы ввинчиваются в револьвер, а соответствующий окуляр, через который наблюдают изображение, устанавливают с противоположной стороны тубуса. Различают монокулярный (имеющий один окуляр) и бинокулярный (имеющий два одинаковых окуляра) тубусы.

Основную роль в получении изображения играет объектив. Он «строит» увеличенное, действительное и перевернутое изображение объекта. Затем это изображение дополнительно увеличивается при рассматривании его через окуляр, который, аналогично обычной лупе, дает увеличенное мнимое изображение.

Увеличение микроскопа ориентировочно можно определить, умножая увеличение объектива на увеличение окуляра. Однако увеличение не определяет качества изображения. Качество изображения, его четкость, определяется разрешающей способностью микроскопа, т. е. возможностью различать раздельно две близко расположенные точки. Предел разрешения — минимальное расстояние, на котором эти точки еще видны раздельно, — зависит от длины волны света, которым освещается объект, и числовой апертуры объектива. Числовая апертура, в свою очередь, зависит от угловой апертуры объектива и показателя преломления среды, находящейся между фронтальной линзой объектива и препаратом. Угловая апертура — это максимальный угол, под которым могут попадать в объектив лучи, прошедшие через объект. Чем больше угловая апертура и чем ближе показатель преломления среды, находящейся между объективом и препаратом, к показателю преломления стекла, тем выше разрешающая способность объектива.

Различают полезное и бесполезное увеличение. Полезное увеличение обычно равно числовой апертуре объектива, увеличенной в 500–1000 раз. Более высокое окулярное увеличение не выявляет новых деталей и является бесполезным. В зависимости от среды, которая находится между объективом и препаратом, различают сухие объективы малого и среднего увеличения (до 40 х) и иммерсионные с максимальной апертурой и увеличением (90–100 х). Сухой объектив — это такой объектив, между фронтальной линзой которого и препаратом находится воздух (рис. 1.5).

Особенностью иммерсионных объективов является то, что между фронтальной линзой такого объектива и препаратом помещают иммерсионную жидкость, имеющую показатель преломления такой же, как у стекла (или близкий к нему), что обеспечивает увеличение числовой апертуры и разрешающей способности объектива (рис. 1.6). В качестве иммерсионной жидкости для объективов водной иммерсии используют дистиллированную воду, а для объективов масляной иммерсии — кедровое масло или специальное синтетическое иммерсионное масло. Использование синтетического иммерсионного масла предпочтительнее, поскольку его параметры более точно нормируются и оно, в отличие от кедрового, не засыхает на поверхности фронтальной линзы объектива. Для объективов, работающих в ультрафиолетовой области спектра, в качестве иммерсионной жидкости используют глицерин. Нельзя пользоваться суррогатами иммерсионного масла и, в частности, вазелиновым маслом.

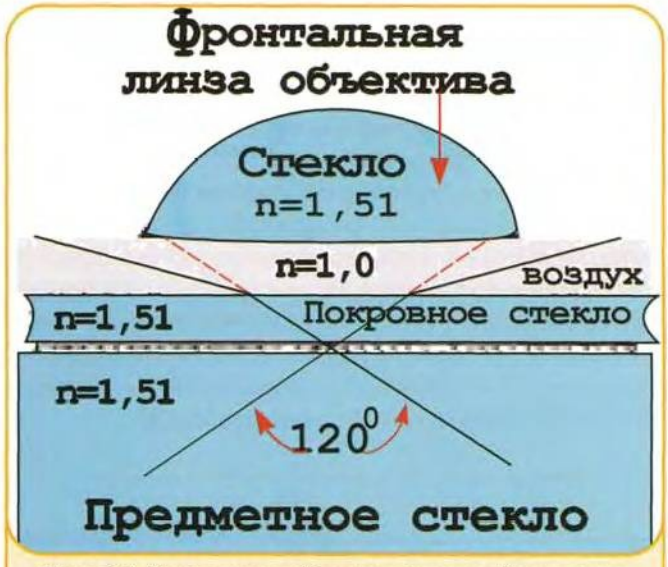


Рис. 1.5. Микроскопия без иммерсионной жидкости



Рис. 1.6. Микроскопия с иммерсионной жидкостью

Изображение, полученное с помощью линз, обладает различными недостатками: сферической и хроматической аберрациями, кривизной поля изображения и др. В объективах, состоящих из нескольких линз, эти недостатки исправлены. В зависимости от степени исправления этих недостатков различают объективы ахроматы и более сложные — апохроматы. Соответственно, объективы, в которых исправлена кривизна поля изображения, называ-

ются планахроматами и планапохроматами. Использование этих объективов позволяет получить резкое изображение по всему полю, тогда как изображение, полученное с помощью обычных объективов, не имеет одинаковой резкости в центре и на краях поля зрения. Характеристики объектива обычно выгравированы на его оправе: собственное увеличение, апертура, тип объектива (АПО — апохромат и т. п.); объективы водной иммерсии имеют обозначение ВИ и белое кольцо вокруг оправы в нижней ее части, объективы масляной иммерсии — обозначение МИ и черное кольцо. Объективы рассчитаны для работы с покровным стеклом толщиной 0,17 мм. Толщина покровного стекла особенно влияет на качество изображения при работе с сильными сухими системами (40 х). При работе с иммерсионными объективами нельзя пользоваться покровными стеклами толще 0,17 мм, потому что толщина покровного стекла может оказаться больше, чем рабочее расстояние объектива, и в этом случае, при попытке сфокусировать объектив на препарат, может повреждаться фронтальная линза объектива.

Окуляры состоят из двух линз и тоже бывают нескольких типов, каждый из которых применяется с определенным типом объектива, дополнительно устраняя недостатки изображения. Тип окуляра и его увеличение обозначены на его оправе.

Конденсор предназначен для фокусирования на препарате света от осветителя, направляемого зеркалом микроскопа или осветителя (в случае использования накладного или встроенного осветителя). В конденсоре имеется апертурная диафрагма, необходимая для правильного освещения препарата.

Осветитель состоит из низковольтной лампы накаливания, трансформатора, коллекторной линзы и полевой диафрагмы, от раскрытия которой зависит диаметр освещенного поля на препарате. Зеркало направляет свет от осветителя в конденсор. Для того чтобы сохранить параллельность лучей, идущих от осветителя в конденсор, необходимо использовать только плоскую сторону зеркала.

Настройка освещения и фокусировка микроскопа. Качество изображения в значительной мере зависит от правильного освещения. Наиболее распространенным способом освещения препарата является установка света по Кёлеру.

Этапы установки света по Кёлеру.

1) Устанавливают осветитель против зеркала микроскопа.

2) Включают лампу осветителя и направляют свет на плоское (!) зеркало микроскопа.

3) Помещают препарат на предметный столик микроскопа.

4) Закрывают зеркало микроскопа листом белой бумаги и фокусируют на нем изображение нити лампы, передвигая патрон лампы в осветителе.

5) Убирают лист бумаги с зеркала.

6) Закрывают апертурную диафрагму конденсора. Перемещая зеркало и слегка передвигая патрон лампы, фокусируют изображение нити на апертурной диафрагме. Расстояние осветителя от микроскопа должно быть таким, чтобы изображение нити лампы было равно диаметру апертурной диафрагмы конденсора (наблюдать апертурную диафрагму можно с помощью плоского зеркала, помещенного с правой стороны основания микроскопа).

7) Открывают апертурную диафрагму конденсора, уменьшают отверстие полевой диафрагмы осветителя и значительно уменьшают накал лампы.

8) При малом увеличении (10 х), глядя в окуляр, получают резкое изображение препарата.

9) Слегка поворачивая зеркало, переводят изображение полевой диафрагмы, которое имеет вид светлого пятна, в центр поля зрения. Опуская и поднимая конденсор, добиваются получения резкого изображения краев полевой диафрагмы в плоскости препарата (вокруг них может быть видна цветная каемка).

10) Раскрывают полевую диафрагму осветителя до краев поля зрения, увеличивают накал нити лампы и слегка (на 1/3) уменьшают раскрытие апертурной диафрагмы конденсора.

11) При смене объектива необходимо проверить настройку света. После окончания настройки света по Кёлеру нельзя изменять положение конденсора, раскрытие полевой и апертурной диафрагмы. Освещенность препарата можно регулировать только нейтральными светофильтрами или изменением накала лампы с помощью реостата. Излишнее открытие апертурной диафрагмы конденсора может привести к значительному снижению контрастности изображения, а недостаточное — к значительному ухудшению качества изображения (появлению дифракционных колец). Для проверки правильности раскрытия апертурной диафрагмы необходимо удалить окуляр и, глядя в тубус, открыть ее таким образом, чтобы она закрывала светящееся поле на 1/3. Для правильного освещения препарата при работе с объективами малого увеличения (до 10 х) необходимо отвинтить и снять верхнюю линзу конденсора.

Внимание! При работе с объективами, дающими большое увеличение — с сильными сухими (40 х) и иммерсионными (90 х) системами, чтобы не повредить фронтальную линзу, при фокусировке пользуются следующим приемом: наблюдая сбоку, опускают объектив макровинтом почти до соприкосновения с препаратом, затем, глядя в окуляр, макровинтом очень медленно поднимают объектив до появления изображения и с помощью микровинта производят окончательную фокусировку микроскопа.

При работе с микроскопом нельзя прилагать большие усилия. Нельзя касаться пальцами поверхности линз, зеркал и светофильтров. Чтобы предохранить внутренние поверхности объективов и призмы тубуса от попадания пыли, необходимо всегда оставлять окуляр в тубусе. При чистке внешних поверхностей линз следует удалить с них пыль мягкой кисточкой, промытой в эфире. Если необходимо, осторожно протирают поверхности линз хорошо выстиранной, не содержащей остатков мыла, полотняной или батистовой тряпочкой, слегка смоченной чистым бензином, петролейным эфиром или специальной смесью для чистки оптики. Не рекомендуется протирать оптику объективов ксилолом, так как это может привести к их расклеиванию. С зеркал, имеющих наружное серебрение, можно только удалять пыль, сдувая ее резиновой грушей. Протирать их нельзя. Нельзя также самостоятельно развинчивать и разбирать объективы — это приведет к их порче. По окончании работы на микроскопе необходимо тщательно удалить остатки иммерсионного масла с фронтальной линзы объектива указанным выше способом. Затем опустить предметный столик (или конденсор в микроскопах с неподвижным столиком) и накрыть микроскоп чехлом. Для сохранения внешнего вида микроскопа необходимо периодически протирать его мягкой тряпкой, слегка пропитанной бескислотным вазелином, и затем сухой мягкой чистой тряпкой.

Фазово-контрастная микроскопия

При микроскопии неокрашенных микрооорганизмов, отличающихся от окружающей среды только по показателю преломления, изменения интенсивности света (амплитуды) не происходит, а изменяется только фаза прошедших световых волн. Поэтому глаз этих изменений заметить не может, и наблюдаемые объекты выглядят малоконтрастными, прозрачными. Для изучения таких объектов используют фазово-контрастную микроскопию, основанную на преобразовании невидимых фазовых изменений, вносимых объектом, в амплитудные, различимые глазом.

Фазово-контрастное устройство может быть установлено на любом световом микроскопе. Оно состоит из: 1) набора объективов со специальными фазовыми пластинками; 2) конденсора с поворачивающимся диском. В нем установлены кольцевые диафрагмы, соответствующие фазовым пластинкам в каждом из объективов; 3) вспомогательного микроскопа.

Настройка фазового контраста. 1) заменяют объективы и конденсор микроскопа на фазовые (обозначенные буквой «Ф» или «ph»); 2) устанавливают объектив малого увеличения. Отверстие в диске конденсора должно быть без кольцевой диафрагмы (обозначенное цифрой «0»); 3) настраивают свет по Кёлеру; 4) выбирают фазовый объектив соответствующего увеличения и фокусируют его на препарат; 5) поворачивают диск конденсора и устанавливают соответствующую объективу кольцевую диафрагму; 6) вынимают из тубуса окуляр и вставляют на его место вспомогательный микроскоп. Настраивают его так, чтобы были резко видны фазовая пластинка (в виде темного кольца) и кольцевая диафрагма (в виде светлого кольца того же диаметра). С помощью регулировочных винтов на конденсоре совмещают эти кольца. Вынимают вспомогательный микроскоп и вновь устанавливают окуляр.

Благодаря применению этого способа микроскопии, контраст живых неокрашенных микроорганизмов резко увеличивается, и они выглядят темными на светлом фоне (позитивный фазовый контраст) или светлыми на темном фоне (негативный фазовый контраст). В России выпускают устройство КФ-4 для позитивного фазового контраста. Фазово-контрастная микроскопия применяется также для изучения клеток культуры ткани, наблюдения действия различных вирусов на клетки и т. п. В этих случаях часто применяют биологические микроскопы с обратным расположением оптики — так называемые инвертированные микроскопы. У таких микроскопов объективы расположены снизу, а конденсор — сверху.

За изобретение фазово-контрастной микроскопии его автор — голландский физик Цернике был удостоен Нобелевской премии.

Темнопольная микроскопия

Темнопольная микроскопия основана на способности микроорганизмов сильно рассеивать свет. Для темнопольной микроскопии пользуются обычными объективами и специальными темнопольными конденсорами, центральная часть которых затемнена, так что прямые лучи от осветителя в объектив микроскопа не попадают. Объект освещается косыми боковыми лучами, и в объектив микроскопа попадают только лучи, рассеянные частицами, находящимися в препарате. Темнопольная микроскопия основана на эффекте Тиндаля, известным примером которого служит обнаружение пылинок в воздухе при освещении их узким лучом солнечного света. Чтобы в объектив не попадали прямые лучи от осветителя, апертура объектива должна быть меньше, чем апертура конденсора. Для уменьшения апертуры в обычный объектив помещают диафрагму или пользуются специальными объективами, снабженными ирисовой диафрагмой.

При темнопольной микроскопии микроорганизмы выглядят ярко светящимися на черном фоне. При этом могут быть обнаружены мельчайшие микроорганизмы, размеры которых лежат за пределами разрешающей способности микроскопа. Однако темнопольная микроскопия позволяет увидеть только контуры объекта, но не дает возможности изучить его внутреннюю структуру. С помощью темнопольной микроскопии изучают препараты типа «раздавленная капля». Предметные стекла должны быть не толще 1,1–1,2 мм, покровные — 0,17 мм, без царапин и загрязнений. При приготовлении препарата следует избегать наличия пузырьков и крупных частиц (эти дефекты будут видны ярко святящимися и не позволят наблюдать препарат).

Настройка темнопольного освещения, в основном, заключается в следующем: 1) устанавливают свет по Кёлеру; 2) заменяют светлопольный конденсор темнопольным; 3) на верхнюю линзу конденсора наносят иммерсионное масло или дистиллированную воду; 4) поднимают конденсор до соприкосновения с нижней поверхностью предметного стекла; 5) объектив малого увеличения фокусируют на препарат; 6) с помощью центрировочных винтов переводят в центр поля зрения светлое пятно (иногда имеющее затемненный центральный участок); 7) поднимая и опуская конденсор, добиваются исчезновения затемненного центрального участка и получения равномерно освещенного светлого пятна. Если этого сделать не удается, то надо проверить толщину предметного стекла (обычно такое явление наблюдается при использовании слишком толстых предметных стекол — конус света фокусируется в толще стекла). После правильной настройки света устанавливают объектив нужного увеличения и исследуют препарат. Для темнопольной микроскопии применяют более мощные осветители и максимальный накал лампы.

Люминесцентная (флюоресцентная) микроскопия

Люминесцентная (флюоресцентная) микроскопия основана на способности некоторых веществ люминесцировать, т. е. светиться при освещении невидимым ультрафиолетовым или синим светом. Цвет люминесценции смещен в более длинноволновую часть спектра по сравнению с возбуждающим ее светом (правило Стокса). При возбуждении люминесценции синим светом цвет ее может быть от зеленого до красного; если люминесценция возбуждается ультрафиолетовым излучением, то свечение может быть в любой части видимого спектра. Эта особенность люминесценции позволяет, используя специальные светофильтры, поглощающие возбуждающий свет, наблюдать сравнительно слабое люминесцентное свечение.

В осветителе люминесцентного микроскопа используется мощный источника света (ртутно-кварцевая лампа сверхвысокого давления или галогенная кварцевая лампа), излучающий

преимущественно в коротковолновой (ультрафиолетовой, синей) части спектра. Используется система светофильтров: возбуждающие светофильтры пропускают только ту часть спектра, которая возбуждает люминесценцию; теплозащитный светофильтр защищает от перегрева другие светофильтры, препарат и оптику люминесцентного микроскопа. В некоторых отечественных люминесцентных микроскопах теплозащитную функцию, кроме того, выполняет кювета с плоскопараллельными стеклами, заполненная дистиллированной водой. «Запирающие» светофильтры расположены между препаратом и окуляром. Эти светофильтры поглощают возбуждающее излучение и пропускают свет люминесценции от препарата к глазу наблюдателя.

В нашей стране разработан эффективный способ освещения препаратов для возбуждения люминесценции, который заключается в том, что препарат освещают светом, падающим на него через объектив. Благодаря этому освещенность увеличивается при использовании объектов, имеющих большую числовую апертуру, т. е. тех, которые используются для изучения микроорганизмов. Важную роль при этом способе освещения играет специальная интерференционная светоделительная пластинка, направляющая свет в объектив. Она представляет собой полупрозрачное зеркало, которое избирательно отражает и направляет в объектив часть спектра, которая возбуждает люминесценцию, а пропускает в окуляр свет люминесценции. Оптика объективов люминесцентного микроскопа изготавливается из нелюминесцирующего оптического стекла и склеивается специальным нелюминесцирующим клеем. На оправе таких объективов выгравирована буква «Л». При работе с объективами масляной иммерсии используется нелюминесцирующее иммерсионное масло.

Поскольку большинство микроорганизмов не обладают собственной люминесценцией, существует несколько способов их обработки для наблюдения в люминесцентном микроскопе. Прежде всего, это флюорохромирование — окрашивание сильно разведенными (до нескольких микрограмм/мл) растворами флюоресцирующих красителей (флюорохромов). Этот метод используется для бактериоскопического исследования возбудителей инфекций: туберкулеза (ауромин), дифтерии (корифосфин), включений в клетках, образуемых некоторыми вирусами (примулин), и др. Люминесцентная микроскопия применяется также для цитохимического изучения живых и фиксированных микроорганизмов: некоторые флюорохромы избирательно связываются с полимерами клетки (акридиновый оранжевый, связываясь с ДНК, флюоресцирует зеленым, а с РНК — красным цветом). В реакции иммунофлюоресценции с помощью антител, меченных флюорохромами (ФИТЦ и др.), выявляются антигены микроорганизмов или антитела в сыворотке больных.

Электронная микроскопия

В электронном микроскопе вместо света для построения изображения используют поток электронов в глубоком вакууме. В качестве «линз», фокусирующих электроны, служит электромагнитное поле, создаваемое электромагнитными катушками. Изображение в электронном микроскопе наблюдают на флюоресцирующем экране и фотографируют. Объекты при электронной микроскопии находятся в глубоком вакууме, поэтому подвергаются фиксации и специальной обработке. Кроме того, они должны быть очень тонкими, так как поток электронов сильно поглощается объектом. В связи с этим в качестве объектов используют ультратонкие срезы толщиной 20–50 нм, помещенные на тончайшие пленки. Разрешающая способность электронных микроскопов значительно выше, чем световых, и достигает 1,5 А (0,15 нм), что позволяет получить полезное увеличение в миллионы раз. Наиболее широко применяются просвечивающая (трансмиссивная) и сканирующая электронная микроскопия.

Просвечивающая электронная микроскопия применяется для изучения ультратонких срезов микробов, тканей, а также строения мелких объектов (вирусов, жгутиков и др.), контрастированных фосфорно-вольфрамовой кислотой, уранилацетатом, напылением металлов в вакууме и др.

Сканирующая электронная микроскопия применяется для изучения поверхности объектов.

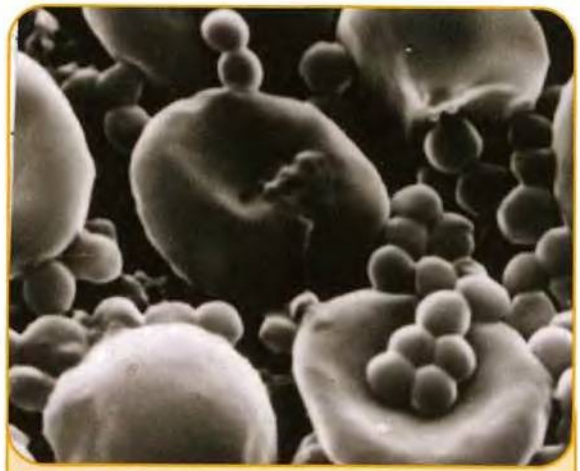


Рис. 1.7. Сканирующая электронная микроскопия. Стафилококки на эритроцитах. Препарат И. Б. Павловой

МИР МИКРОБОВ

Микробы (микроорганизмы) представлены неклеточными, или доклеточными, формами (вирусы — царство Vira, вироиды, прионы) и клеточными формами (бактерии, архебактерии, грибы и простейшие). По новому высшему уровню в иерархии классификации среди клеточных форм жизни различают три домена, или «империи» («Bacteria», «Archaea», «Eukarya»), имеющие ранг надцарства (табл. 2.1).

— **Домен «Bacteria»** — прокариоты (истинные бактерии, или эубактерии). Клетки имеют ядро без ядерной оболочки, 70S рибосомы.

— **Домен «Archaea»** — прокариоты (архебактерии).

— **Домен «Eukarya»** — эукариоты. Клетки имеют ядро с ядерной оболочкой и ядрышком, а цитоплазма состоит из эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, 80S-рибосом и др. Домен «Eukarya» включает:

1) царство грибов (Fungi);

2) царство животных (Animalia) с подцарством простейших (Protozoa);

3) царство растений (Plantae).

Микробы, имеющие медицинское значение (кроме вироидов и архебактерий) представлены в рис. 2.1.

Таблица 2.1. Таксономические категории, применяемые при классификации микробов

Таксономические категории	
Домен	Domain
Царство	Kingdom
Тип*	Phylum*
Класс	Class
Порядок	Order
Семейство	Family
Род	Genus
Вид	Species

*Для таксонов высшего ранга предпочтительно название «Тип» (Phylum), а не «Отдел» (Division).

Мир микробов

Неклеточные формы	Клеточные формы			
	Домен «Bacteria»	Домен «Archaea»	Домен «Eukarya»	
	Прокариоты		Эукариоты	
Прионы **Вироиды** **Вирусы**	•**Бактерии** с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные (протеобактерии и др.) •**Бактерии** с толстой клеточной стенкой, грамположительные °**Бактерии** без клеточной стенки – микоплазмы	**Архебактерии**	**Простейшие (царство Animalia,** подцарство **Protozoa**): **тип** Sarcomastigophora **тип** Apicomplexa **тип** Ciliophora **тип** Microspora	**Грибы (царство Fungi):** **тип** Zygomycota **тип** Ascomycota **тип** Basidiomycota **тип** Deuteromycota, или митоспоровые грибы

Рис. 2.1. Мир микробов

Глава 3

БАКТЕРИОЛОГИЯ



3.1. ОБЩАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ

Классификация и формы бактерий

По новой системе различают три домена: «Bacteria» (эубактерии), «Archaea» (архебактерии) и «Eucarya»(эукариоты). Домены включают типы, классы, порядки, семейства, роды, виды.

Бактерии являются прокариотами (у прокариотической клетки ядро, называемое нуклеоидом, не имеет ядерной оболочки, ядрышка и гистонов, а цитоплазма не содержит высокоорганизованных органелл).

В старом Руководстве Берджи по систематической бактериологии бактерии делили по особенностям клеточной стенки бактерий на 4 отдела: Gracilicutes — эубактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные; Firmicutes — эубактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные; Tenericutes — эубактерии без клеточной стенки; Mendosicutes — архебактерии с дефектной клеточной стенкой. Каждый отдел был разделен на секции, или группы, по окраске по Граму, форме клеток, потребности в кислороде, подвижности, особенностям метаболизма и питания.

Диплококки (от греч. *diploos* — двойной), или парные кокки, располагаются парами (пневмококк, гонококк, менингококк), так как клетки после деления не расходятся. Пневмококк имеет с противоположных сторон ланцетовидную форму, а гонококк и менингококк имеют форму кофейных зерен, обращенных вогнутой поверхностью друг к другу. ***Стрептококки*** (от греч. *streptos* — цепочка) — клетки округлой или вытянутой формы, составляющие цепочку вследствие деления клеток в одной плоскости и сохранения связи между ними в месте деления. ***Сарцины*** (от лат. *sarcina* — связка, тюк) располагаются в виде «пакетов» из 8 и более кокков, так как они образуются при делении клетки в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. ***Стафилококки*** (от греч. *staphyle* — виноградная гроздь) — кокки, расположенные в виде грозди винограда в результате деления в разных плоскостях.

Палочковидные бактерии различаются по размерам, форме концов клетки и взаимному расположению клеток. Длина клеток варьирует от 1,0 до 8,0 мкм, толщина — от 0,5 до 2,0 мкм. Палочки могут быть правильной *(кишечная палочка* и др.*)* и неправильной *(коринебактерии* и др.*)* формы, в том

Таблица 3.1. Согласно 2-му изданию (2001 г.) Руководства Берджи бактерии делят на два домена: **«Bacteria»** и **«Archaea»**

Домен **«Bacteria» (эубактерии)**	Домен **«Archaea» (архебактерии)**
В домене **«Bacteria»** можно выделить следующие бактерии: — бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные*; — бактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные**; — бактерии без клеточной стенки (класс Mollicutes — микоплазмы)	**Архебактерии** не содержат пептидогликан в клеточной стенке. Имеют особые рибосомы и рибосомные РНК (рРНК). Термин «архебактерии» появился в 1977 г. Это одна из древних форм жизни, что и означает приставка «архе». Среди них нет возбудителей инфекционных болезней.

* Большинство грамотрицательных бактерий объединены в тип протеобактерии, основанный на сходстве по рибосомной РНК («Proteobacteria» — от греческого бога Протеуса, принимавшего разнообразные формы). Они появились от общего фотосинтетического предка.

** Грамположительные бактерии, согласно изученным последовательностям рибосомной РНК, являются отдельной филогенетической группой с двумя большими подотделами – с высоким и низким соотношением G+C (генетическое сходство). Как и протеобактерии, эта группа метаболически разнообразная.

Формы бактерий. При окраске по Граму бактерии красятся или в красный цвет (грамотрицательные бактерии) или в сине-фиолетовый цвет (грамположительные бактерии), что видно на мазке из смеси кишечной палочки и стафилококка (рис. 3.1). Обычно грамотрицательные бактерии имеют тонкую клеточную стенку, а грамположительные бактерии — толстую (рис. 3.2). Исключение составляют так называемые грамвариабельные бактерии.

Среди **тонкостенных, грамотрицательных бактерий** различают: *сферические формы*, или кокки (гонококки, менингококки, вейлонеллы); *извитые формы* — спирохеты и спириллы; палочковидные формы; риккетсии и хламидии.

К **толстостенным, грамположительным бактериям** относят: *сферические формы*, или кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки); *палочковидные формы*, в том числе коринебактерии, микобактерии и бифидобактерии; актиномицеты (ветвящиеся, нитевидные бактерии).

Сферические формы, или ***кокки*** — шаровидные бактерии размером 0,5–1,0 мкм; по взаимному расположению клеток различают микрококки, диплококки, стрептококки, тетракокки, сарцины и стафилококки. ***Микрококки*** (греч. *mikros* — малый) — отдельно расположенные клетки или в виде «пакетов».

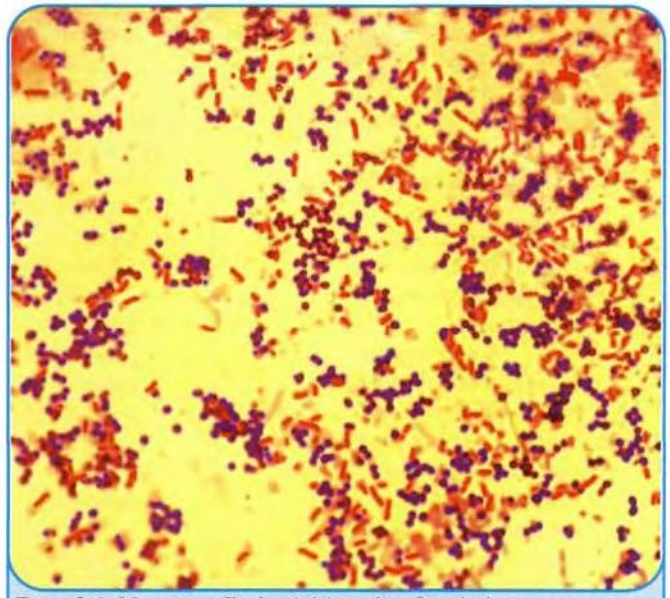
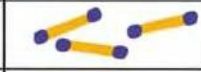


Рис. 3.1. Мазок из Escherichia coli и Staphylococcus aureus. Окраска по Граму

В домен «Bacteria» входят 22 типа, из которых медицинское значение имеют следующие (по Берджи, 2001):

Тип B IV. Deinococcus-Thermus
Класс I. Deinococci
Порядок I. Deinococcales
Семейство I. Deinococcaceae
Род I. Deinococcus
Тип B XII. Proteobacteria
Класс I. Alphaproteobacteria
Порядок II. Rickettsiales
Семейство I. Rickettsiaceae
Род I. Rickettsia
Род II. Orientia
Род III. Wolbachia
Семейство II. Ehrlichiaceae (6 родов)
Род I. Ehrlichia
Род II. Aegyptianella
Семейство III. Holosporaceae (8 родов)
Порядок VI. Rhizobiales
Семейство II. Bartonellaceae
Род I. Bartonella
Семейство III. Brucellaceae
Род I. Brucella
Класс II. Betaproteobacteria
Порядок I. Burkholderiales
Семейство I. Burkholderiaceae
Род I. Burkholderia
Семейство IV. Alcaligenaceae
Род I. Alcaligenes
Род III.Bordetella
Порядок IV. Neisseriales
Семейство I. Neisseriaceae
Род I. Neisseria
Род VI.Eikenella
Род IX.Kingella
Порядок V. Nitrozomonadales
Семейство II. Spirillaceae
Род I. Spirillum
Класс III. Gammaproteobacteria
Порядок V. Thiotrichales
Семейство III. Francisellaceae
Род I. Francisella
Порядок VI. Legionellales
Семейство I. Legionellaceae
Род I. Legionella
Семейство II. Coxiellaceae
Род I. Coxiella
Порядок IX. Pseudomonadales
Семейство I. Pseudomonadaceae
Род I. Pseudomonas
Семейство II. Moraxellaceae
Род I. Moraxella
Род II. Acinetobacter
Порядок XI. Vibrionales
Семейство I. Vibrionaceae
Род I. Vibrio
Порядок XII. Aeromonadales
Семейство I. Aeromonadaceae
Род I. Aeromonas
Порядок XIII. Enterobacteriales
Семейство I. Enterobacteriaceae
Род I. Enterobacter
Род VIII. Calymmatobacterium
Род X. Citrobacter
Род XI. Edwardsiella
Род XII. Erwinia
Род XIII Escherichia
Род XV. Hafnia
Род XVI. Klebsiella
Род XVII. Kluyvera
Род XXI. Morganella
Род XXVI. Plesiomonas
Род XXVIII. Proteus
Род XXIX. Providencia
РодXXXII. Salmonella
Род XXXIII. Serratia
Род XXXIV. Shigella
Род XL. Yersinia
Порядок IV. Pasteurellales
Семейство I. Pasteurellaceae
Род I. Pasteurella
Род II. Actinobacillus
Род III. Haemophilus
Класс IV. Deltaproteobacteria
Порядок II. Desulfovibrionales
Семейство I. Desulfovibrionaceae
Род II. Bilophila
Класс V. Epsilonproteobacteria
Порядок I. Campylobacteriales
Семейство I. Campylobacteriaceae
Род I. Campylobacter
Семейство II. Helicobacteriaceae
Род I. Helicobacter
Род II.Wolinella
Тип B XIII. Firmicutes (главным образом грамположительные)
Класс I. Clostridia
Порядок I. Clostridiales
Семейство I. Clostridiaiaceae
Род I. Clostridium
Род IX. Sarcina
Семейство III. Peptostreptococcaceae
Род I. Peptostreptococcus
Семейство IV. Eubacteriaceae
Род I. Eubacterium
Семейство V. Peptococcaceae
Род I. Peptococcus
Семейство VII. Acidaminococcaceae
Род XIV. Veillonella
Класс II. Mollicutes
Порядок I. Mycoplasmatales
Семейство I. Mycoplasmataceae
Род I. Mycoplasma
Род IV. Ureaplasma
Класс III. Bacilli
Порядок I. Bacillalles
Семейство I. Bacillaceae
Род I. Bacillus
Семейство II. Planococcaceae
Род I. Planococcus
Род IV.Sporosarcina
Семейство IV. Listeriaceae
Род I. Listeria
Семейство V. Staphylococcaceae
Род I. Staphylococcus
Род II. Gemella
Порядок II. Lactobacillales
Семейство I. Lactobacillaceae
Род I. Lactobacillus
Род III. Pediococcus
Семейство II. Aerococcaceae
Род I. Aerococcus
Семейство IV. Enterococcaceae
Род I. Enterococcus
Семейство V. Leuconostocaceae
Род I. Leuconostoc
Семейство VI. Streptococcaceae
Род I. Streptococcus
Род II. Lactococcus
Тип B XIV. Actinobacteria
Класс I. Actinobacteria
Подкласс V. Actinobacteridae
Порядок I. Actinomycetales
Подпорядок V. Actinomycineae
Семейство I. Actinomycetaceae
Род I. Actinomyces
Род II. Actinobacilum
Род III. Arcanodacterium
Род IV. Mobiluncus
Подпорядок VI. Micrococcineae
Семейство I. Micrococcaceae
Род I. Micrococcus
Род VI. Rothia
Род VII. Stomatococcus
Подпорядок VII. Corynebacterineae
Семейство I. Corynebacteriaceae
Род I. Corynebacterium
Семейство I. Mycobacteriaceae
Род IV. Mycobacterium
Семейство V. Nocardiaceae
Род I. Nocardia
Род II. Rhodococcus
Подпорядок VII. Propionibacterineae
Семейство I. Propionibacteriaceae
Род I. Propionibacterium
Семейство II. Nocardiaceae
Род I. Nocardioides
Порядок II. Bifidobacteriales
Семейство I. Bifidobacteriaceae
Род I. Bifidobacterium
Род III. Gardnerella
Тип B XVI. Chlamydiae
Класс I. Chlamydiae
Порядок I. Chlamydiales
Семейство I. Chlamydiaceae
Род I. Chlamydia
Род II. Chlamydophila
Тип B XVII. Spirochaetes
Класс I. Spirochaetes
Порядок I. Spirochaetales
Семейство I. Spirochaetaceae
Род I. Spirochaeta
Род II. Borrelia
Род IX. Treponema
Семейство III. Leptospiraceae
Род II. Leptospira
Тип B XX. Bacteroidetes
Класс I. Bacteroidetes
Порядок I. Bacteroidales
Семейство I. Bacteroidaceae
Род I. Bacteroides
Семейство III. Porphyromonadaceae
Род I. Porphyromonas
Семейство IV. Prevotellaceae
Род I. Prevotella
Класс II. Flavobacteria
Порядок I. Flavobacteriales
Семейство I. Flavobacteriaceae
Род I. Flavobacterium

ТОНКОСТЕННЫЕ, ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ		ТОЛСТОСТЕННЫЕ, ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ	
Менингококки		Пневмококки	
Гонококки		Стрептококки	
Вейлонеллы		Стафилококки	
Палочки		Палочки	
Вибрионы		Бациллы*	
Кампилобактерии, Хеликобактерии		Клостридии*	
Спириллы		Коринебактерии	
Спирохеты		Микобактерии	
Риккетсии		Бифидобактерии	
Хламидии		Актиномицеты	

*Расположение спор: 1 – центральное, 2 – субтерминальное, 3 – терминальное.

Рис. 3.2. Основные формы бактерий

числе ветвящиеся, например у актиномицетов. Слегка изогнутые палочки называются вибрионами *(холерный вибрион)*. Большинство палочковидных бактерий располагается беспорядочно, так как после деления клетки расходятся. Если после деления клетки остаются связанными общими фрагментами клеточной стенки и не расходятся, то они располагаются под углом друг к другу *(коринебактерии дифтерии)* или образуют цепочку *(сибиреязвенная бацилла)*.

Риккетсии — мелкие, грамотрицательные палочковидные бактерии (0,3–2,0 мкм), облигатные внутриклеточные паразиты. Размножаются бинарным делением в цитоплазме, а некоторые — в ядре инфицированных клеток. Обитают в организме членистоногих (вшей, блох, клещей), которые являются их хозяевами или переносчиками. Форма и размер риккетсий могут меняться (клетки неправильной формы, нитевидные) в зависимости от условий роста. В мазках и тканях их окрашивают по Романовскому—Гимзе, по Здродовскому или по Маккиавелло (риккетсии красного цвета, а инфицированные клетки — синего). У человека риккетсии вызывают эпидемический сыпной тиф *(Rickettsia prowazekii)* и другие риккетсиозы.

Хламидии относятся к облигатным внутриклеточным кокковидным грамотрицательным (иногда грамвариабельным) бактериям. Они размножаются только в живых клетках. Вне клеток хламидии имеют сферическую форму (0,3 мкм), метаболически неактивны и называются *элементарными тельцами*. В клеточной стенке элементарных телец имеется главный белок наружной мембраны и белок, содержащий большое количество цистеина. Элементарные тельца попадают в эпителиальную клетку путем эндоцитоза с формированием внутриклеточной вакуоли. Внутри клеток они увеличиваются и превращаются в делящиеся *ретикулярные тельца*, образуя скопления в вакуолях (включения). Из ретикулярных телец образуются элементарные тельца, которые выходят из клеток путем экзоцитоза или лизиса клетки. Вышедшие из клетки элементарные тельца вступают в новый цикл, инфицируя другие клетки. У человека хламидии вызывают поражения глаз, урогенитального тракта, легких и др.

Микоплазмы — мелкие бактерии (0,15–1,0 мкм), окруженные цитоплазматической мембраной и не имеющие клеточной стенки. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы осмотически чувствительны. Имеют разнообразную форму: кокковидную, нитевидную, колбовидную; похожи на L-формы (рис. 3.6). Эти формы видны при фазово-контрастной микроскопии чистых культур микоплазм. Патогенные микоплазмы вызывают хронические инфекции — *микоплазмозы*.

Актиномицеты — ветвящиеся, нитевидные или палочковидные грамположительные бактерии. Свое название (от греч. *actis* — луч, *mykes* — гриб) они получили в связи с образованием в пораженных тканях друз — гранул из плотно переплетенных нитей в виде лучей, отходящих от центра и заканчивающихся колбовидными утолщениями. Актиномицеты могут делиться путем фрагментации мицелия на клетки, похожие на палочковидные и кокковидные бактерии. На воздушных гифах актиномицетов могут образовываться споры, служащие для размножения. Споры актиномицетов обычно нетермостойки.

Общую филогенетическую ветвь с актиномицетами образуют так называемые ***нокардиоподобные*** (нокардиоформные) акти-



Рис. 3.3. Электронограмма фрагмента клетки Treponema pallidum (негативное контрастирование). По Н. М. Овчинникову, В. В. Делекторскому

номицеты — собирательная группа палочковидных, неправильной формы бактерий. Их отдельные представители образуют ветвящиеся формы. К ним относят бактерии родов *Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia* и др. Нокардиоподобные актиномицеты отличаются наличием в клеточной стенке сахаров арабинозы, галактозы, а также миколовых кислот и больших количеств жирных кислот. Миколовые кислоты и липиды клеточных стенок обусловливают кислотоустойчивость бактерий, в частности, микобактерий туберкулеза и лепры (при окраске по Цилю—Нильсену они имеют красный цвет, а некислотоустойчивые бактерии и элементы ткани, мокроты — синий цвет).

Извитые формы — спиралевидные бактерии, например *спириллы*, имеющие вид штопорообразно извитых клеток. К патогенным спириллам относится *возбудитель содоку* (болезнь укуса крыс). К извитым также относятся *кампилобактеры, хеликобактеры*, имеющие изгибы как у крыла летящей чайки; близки к ним и такие бактерии, как спирохеты. *Спирохеты* — тонкие, длинные, извитые (спиралевидной формы) бактерии, отличающиеся от спирилл подвижностью, обусловленной сгибательными изменениями клеток. Спирохеты имеют наружную мембрану клеточной стенки, окружающую протоплазматический цилиндр с цитоплазматической мембраной. Под наружной мембраной клеточной стенки (в периплазме) расположены периплазматические фибриллы (жгутики), которые, как бы закручиваясь вокруг протоплазматического цилиндра спирохеты, придают ей винтообразную форму (первичные завитки спирохет). Фибриллы прикреплены к концам клетки (рис. 3.3) и направлены навстречу друг другу. Другой конец фибрилл свободен. Число и расположение фибрилл варьируют у разных видов. Фибриллы участвуют в передвижении спирохет, придавая клеткам вращательное, сгибательное и поступательное движение. При этом спирохеты образуют петли, завитки, изгибы, которые названы вторичными завитками.

Спирохеты плохо воспринимают красители. Их окрашивают по методу Романовского—Гимзы или серебрением, а в живом виде исследуют с помощью фазово-контрастной или темнопольной микроскопии. Спирохеты представлены 3 родами, патогенными для человека: *Treponema, Borrelia, Leptospira*.

Трепонемы (род Treponema) имеют вид тонких штопорообразно закрученных нитей с 8–12 равномерными мелкими завитками. Вокруг протопласта трепонем расположены фибриллы. Патогенными представителями являются *T. pallidum* — возбудитель сифилиса, *T. pertenue* — возбудитель тропической болезни — фрамбезии.

Боррелии (род Borrelia) более длинные, имеют по 3–8 крупных завитков и 8–20 фибрилл. К ним относится возбудитель возвратного тифа (*B. recurrentis*) и возбудители болезни Лайма (*B. burgdorferi* и др.).

Лептоспиры (род Leptospira) имеют завитки неглубокие и частые — в виде закрученной веревки. Концы этих спирохет изогнуты наподобие крючков с утолщениями на концах. Образуя вторичные завитки, они приобретают вид букв «S» или «C»; имеют 2 осевые нити. Патогенный представитель *L. interrogans* вызывает лептоспироз.

Структура бактериальной клетки

Бактериальная клетка состоит из клеточной стенки, цитоплазматической мембраны, цитоплазмы с включениями и ядра, называемого нуклеоидом (рис. 3.4). Имеются дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, слизь, жгутики, пили. Некоторые бактерии в неблагоприятных условиях способны образовывать споры.

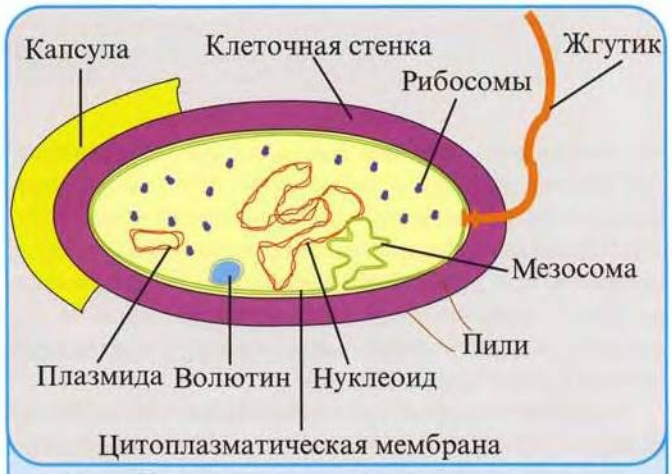


Рис. 3.4. Схема строения бактериальной клетки

Клеточная стенка. В **клеточной стенке грамположительных** бактерий содержится небольшое количество полисахаридов, липидов, белков. Основным компонентом толстой клеточной стенки этих бактерий является многослойный пептидогликан (муреин, мукопептид), составляющий 40–90 % массы клеточной стенки (рис. 3.5, 3.7). С пептидогликаном клеточной стенки грамположительных бактерий ковалентно связаны тейхоевые кислоты (от греч. *teichos* — стенка).

В состав **клеточной стенки грамотрицательных** бактерий входит **наружная мембрана**, связанная посредством **липопротеина** с подлежащим слоем **пептидогликана**. На ультратонких срезах бактерий наружная мембрана имеет вид волнообразной трехслойной структуры, сходной с внутренней мембраной, которую называют цитоплазматической (рис. 3.5, 3.8). Основным компонентом этих мембран являет-

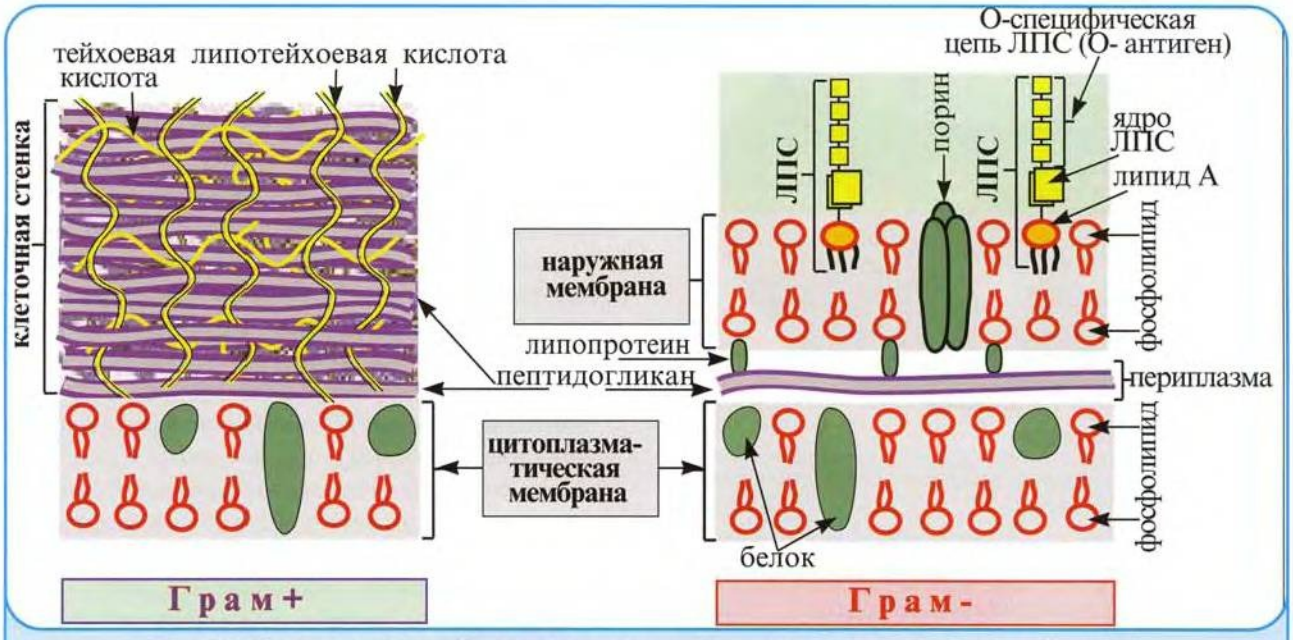


Рис. 3.5. Схема строения оболочек грамположительных и грамотрицательных бактерий

ся бимолекулярный (двойной) слой липидов. Внутренний слой наружной мембраны представлен фосфолипидами, а в наружном слое расположен **липополисахарид**. Липополисахарид наружной мембраны состоит из 3 фрагментов: липида А — консервативной структуры, практически одинаковой у грамотрицательных бактерий; ядра, или стержневой, коровой части (от лат. *core* — ядро), относительно консервативной олигосахаридной структуры (наиболее постоянной частью ядра ЛПС является кетодезоксиоктоновая кислота); высоковариабельной О-специфической цепи полисахарида, образованной повторяющимися идентичными олигосахаридными последовательностями (О-антиген). Белки матрикса наружной мембраны пронизывают ее таким образом, что молекулы белка, называемые поринами, окаймляют гидрофильные поры, через которые проходят вода и мелкие гидрофильные молекулы.



Рис. 3.6. Фазово-контрастная микроскопия L-форм



Рис. 3.7 Электронограмма ультратонкого среза клетки листерий — Listeria monocytogenes (по А. А. Авакяну, Л. Н. Кац, И. Б. Павловой). Хорошо выражены цитоплазматическая мембрана, мезосома и нуклеоид в виде светлых зон с фибриллярными, нитевидными структурами ДНК; клеточная стенка — толстая, типичная для грамположительных бактерий



Рис. 3.8. Электронограмма ультратонкого среза клетки бруцелл (Brucella melitensis). По А. А. Авакяну, Л. Н. Кац, И. Б. Павловой.
Нуклеоид имеет вид светлых зон с фибриллярными, нитевидными структурами ДНК; клеточная стенка — тонкая, типичная для грамотрицательных бактерий

Между наружной и цитоплазматической мембранами находится периплазматическое пространство, или периплазма, содержащая ферменты (протеазы, липазы, фосфатазы, нуклеазы, бета-лактамазы) и компоненты транспортных систем.

При нарушении синтеза клеточной стенки бактерий под влиянием лизоцима, пенициллина, защитных факторов организма образуются клетки с измененной (часто шаровидной) формой: *протопласты* — бактерии, полностью лишенные клеточной стенки; *сферопласты* — бактерии с частично сохранившейся клеточной стенкой. Бактерии сферо- или протопластного типа, утратившие способность к синтезу пептидогликана под влиянием антибиотиков или других факторов и способные размножаться, называются **L-формами** (рис. 3.6). Некоторые L-формы (нестабильные) при удалении фактора, приведшего к изменениям бактерий, могут реверсировать, «возвращаясь» в исходную бактериальную клетку.

Цитоплазматическая мембрана при электронной микроскопии ультратонких срезов представляет собой трехслойную мембрану (2 темных слоя толщиной по 2,5 нм разделены светлым — промежуточным). По структуре она похожа на плазмалемму клеток животных и состоит из двойного слоя фосфолипидов с внедренными поверхностными, а также интегральными белками, как бы пронизывающими насквозь структуру мембраны. При избыточном росте (по сравнению с ростом клеточной стенки) цитоплазматическая мембрана образует инвагинаты — впячивания в виде сложно закрученных мембранных структур, называемые **мезосомами** (рис. 3.7). Менее сложно закрученные структуры называются внутрицитоплазматическими мембранами.

Цитоплазма состоит из растворимых белков, рибонуклеиновых кислот, включений и многочисленных мелких гранул — **рибосом**, ответственных за синтез (трансляцию) белков. Рибосомы бактерий имеют размер около 20 нм и коэффициент седиментации 70S, в отличие от 80S-рибосом, характерных для эукариотических клеток. Рибосомные РНК (**рРНК**) — консервативные элементы бактерий («молекулярные часы» эволюции). 16S рРНК входит в состав малой субъединицы рибосом, а 23S рРНК — в состав большой субъединицы рибосом. Изучение 16S рРНК является основой геносистематики, позволяя оценить степень родства организмов. В цитоплазме имеются различные включения в виде гранул гликогена, полисахаридов, бета-оксимасляной кислоты и полифосфатов (**волютин**). Они являются запасными веществами для питания и энергетических потребностей бактерий. Волютин обладает сродством к основным красителям и легко выявляется с помощью специальных методов окраски (например, по Нейссеру) в виде метахроматических гранул. Характерное расположение гранул волютина выявляется у *дифтерийной палочки* в виде интенсивно прокрашивающихся полюсов клетки (рис 3.87).

Нуклеоид — эквивалент ядра у бактерий. Он расположен в центральной зоне бактерий в виде двунитевой ДНК, замкнутой в кольцо и плотно уложенной наподобие клубка (рис. 3.4, 3.7 и 3.8). Ядро бактерий, в отличие от эукариот, не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). Обычно в

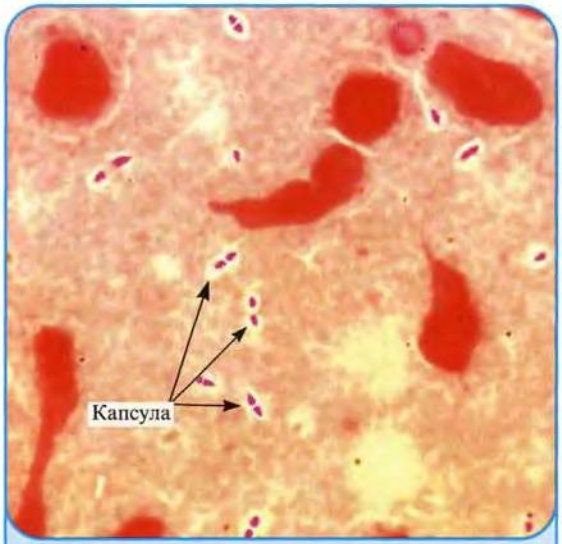


Рис. 3.9 а. Мазок из клинического материала капсулы пневмококка контрастируется окружающей тканью, окраска по Граму

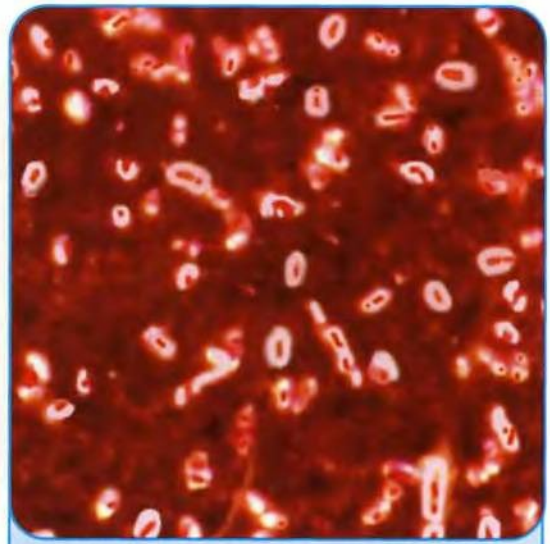


Рис. 3.9 б. Мазок из чистой культуры Klebsiella pneumoniae, окраска по Бурри—Гинсу. Видны капсулы — светлые ореолы вокруг палочковидных бактерий

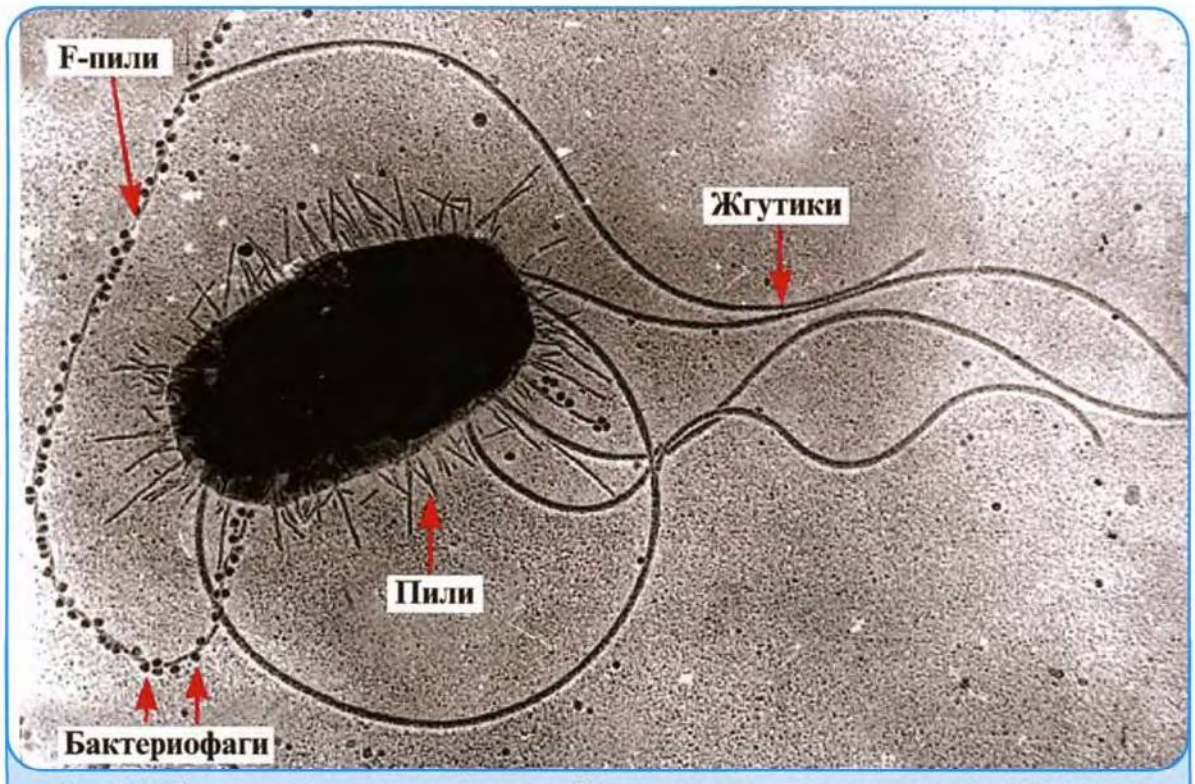


Рис. 3.10. Жгутики и пили кишечной палочки. Электронограмма бактерии, напыленной платино-палладиевым сплавом. Препарат В. С. Тюрина

бактериальной клетке содержится одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой ДНК. Кроме нуклеоида, представленного одной хромосомой, в бактериальной клетке имеются внехромосомные факторы наследственности в виде ковалентно замкнутых колец ДНК — так называемые **плазмиды** (см. рис. 3.4).

Капсула, микрокапсула, слизь. Капсула — слизистая структура толщиной более 0,2 мкм, прочно связанная с клеточной стенкой бактерий и имеющая четко очерченные внешние границы. Капсула различима в мазках-отпечатках из патологического материала (см. рис. 3.9а). В чистых культурах бактерий капсула образуется реже. Она выявляется при специальных методах окраски мазка (например, по Бурри—Гинсу), создающих негативное контрастирование веществ капсулы: тушь образует темный фон вокруг капсулы (см. рис. 3.9б).

Капсула состоит из полисахаридов (экзополисахаридов), иногда — из полипептидов; например, у сибиреязвенной бациллы она состоит из полимеров D-глутаминовой кислоты. Капсула гидрофильна, препятствует фагоцитозу бактерий. Капсула антигенна: антитела против капсулы вызывают ее увеличение (реакция набухания капсулы).

Многие бактерии образуют *микрокапсулу* — слизистое образование толщиной менее 0,2 мкм, выявляемое лишь при электронной микроскопии. От капсулы следует отличать слизь — мукоидные экзополисахариды, не имеющие четких границ. Слизь растворима в воде. Бактериальные экзополисахариды участвуют в адгезии (прилипании к субстратам), их еще называют гликокаликсом. Кроме синтеза экзополисахаридов бактериями, существует и другой механизм их образования: путем действия внеклеточных ферментов бактерий на дисахариды. В результате этого образуются декстраны и леваны.

Жгутики бактерий определяют подвижность бактериальной клетки. Жгутики представляют собой тонкие нити, берущие начало от цитоплазматической мембраны, имеют большую длину, чем сама клетка (рис. 3.10). Толщина жгутиков 12–20 нм, длина 3–15 мкм. Они состоят из 3 частей: спиралевидной нити, крюка и базального тельца, содержащего стержень со специальными дисками (1 пара дисков — у грамположительных и 2 пары дисков — у грамотрицательных бактерий). Дисками жгутики прикреплены к цитоплазматической мембране и клеточной стенке. При этом создается эффект электромотора со стержнем-мотором, вращающим жгутик. Жгутики состоят из белка — флагеллина (от *flagellum* — жгутик), являющегося Н-антигеном. Субъединицы флагеллина закручены в виде спирали. Число жгутиков у бактерий различных видов варьирует от одного (*монотрих*) у холерного вибриона до десятка и сотен жгутиков, отходящих по периметру бактерии (*перитрих*) у кишечной палочки, протея и др.

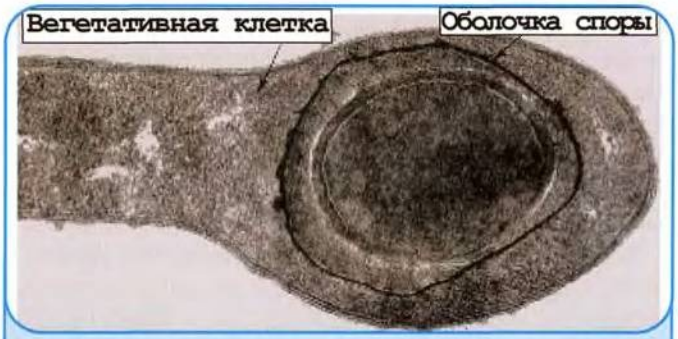


Рис. 3.11. Электронограмма ультратонкого среза столбнячной палочки (Clostridium tetani) в вегетативной клетке бактерии формируется терминальная спора с многослойной оболочкой. (По А. А. Авакяну, Л. Н. Кац, И. Б. Павловой)

Лофотрихи имеют пучок жгутиков на одном из концов клетки. *Амфитрихи* имеют по одному жгутику или пучку жгутиков на противоположных концах клетки.

Пили (фимбрии, ворсинки) — нитевидные образования, более тонкие и короткие (3–10 нм х 0,3–10 мкм), чем жгутики. Пили отходят от поверхности клетки и состоят из белка пилина, обладающего антигенной активностью. Различают пили, ответственные за адгезию, т. е. за прикрепление бактерий к поражаемой клетке, а также пили, ответственные за питание, водно-солевой обмен и половые (F-пили), или конъюгационные, пили. Пили многочисленны — несколько сотен на клетку. Однако половых пилей обычно бывает 1–3 на клетку: они образуются так называемыми «мужскими» клетками-донорами, содержащими трансмиссивные плазмиды (F-, R-, Col-плазмиды). Отличительной особенностью половых пилей является взаимодействие с особыми «мужскими» сферическими бактериофагами, которые интенсивно адсорбируются на половых пилях (рис. 3.10).

Споры — своеобразная форма покоящихся фирмикутных бактерий, т. е. бактерий с грамположительным типом строения клеточной стенки. Споры образуются при неблагоприятных условиях существования бактерий (высушивание, дефицит питательных веществ и др.). Внутри бактериальной клетки образуется одна спора (**эндоспора**). Образование спор способствует сохранению вида и не является способом размножения, как у грибов. Спорообразующие бактерии рода Bacillus имеют споры, не превышающие диаметр клетки. Бактерии, у которых размер споры превышает диаметр клетки, называются клостридиями, например, бактерии рода Clostridium (лат. *Clostridium* — веретено). Споры кислотоустойчивы, поэтому окрашиваются по методу *Ауески* или по методу Циля—Нильсена в красный, а вегетативная клетка — в синий цвет (см. рис. 3.2, бациллы, клостридии).

Форма спор может быть овальной, шаровидной; расположение в клетке — терминальное, т. е. на конце палочки (у возбудителя *столбняка*), субтерминальное — ближе к концу палочки (у возбудителей *ботулизма, газовой гангрены*) и центральное (у *сибиреязвенной бациллы*). Спора долго сохраняется из-за наличия многослойной оболочки (рис. 3.11), дипиколината кальция, низкого содержания воды и вялых процессов метаболизма. В благоприятных условиях споры прорастают, проходя 3 последовательные стадии: активация, инициация, прорастание.

Размножение бактерий

Бактерии размножаются бинарным делением пополам, реже — почкованием. **Грамположительные** бактерии делятся путем врастания перегородок деления внутрь клетки, а **грамотрицательные** — путем «перетяжки» (рис. 3.12 а,б).

На жидкой питательной среде бактерии растут, потребляя питательные элементы, что приводит к истощению среды и прекращению их роста. Это так называемое периодическое культивирование, а культура бактерий — периодическая. Рост периодической культуры бактерий подразделяется на фазы, или периоды (рис. 3.13):



Рис. 3.12 а, б. Электронограмма ультратонких срезов стафилококка и кишечной палочки. Препараты А. С. Быкова.
а) деление стафилококка путем врастания перегородок деления; б) деление кишечной палочки «перетяжкой»

1) лаг-фаза (англ. lag — запаздывание) — период между посевом бактерий и началом их размножения, продолжительностью 4–5 часов;

2) фаза логарифмического (экспоненциального) роста — период интенсивного деления бактерий, продолжительностью 5–6 часов;

3) фаза стационарного роста, при которой количество жизнеспособных клеток не изменяется, составляя максимальный уровень (М-концентрация);

4) фаза гибели бактерий.



Рис 3.13. Фазы роста бактерий

Антимикробные препараты



Рис. 3.14. Механизм действия антибиотиков на бактерии



Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом

Диск с антибиотиком наносится на поверхность питательной среды после посева культуры бактерий. В результате диффузии антибиотика из диска рост чувствительного возбудителя подавляется (зона задержки роста). Метод стандартизован только для «быстрорастущих» микроорганизмов, образующих сплошной рост на плотной питательной среде (в виде «газона») через 18–20 часов инкубации. Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa) природно устойчива ко многим антибиотикам. Для лечения инфекций, вызванных P. aeruginosa, применяют бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды и хинолоны.

Рис. 3.15. Определение чувствительности синегнойной палочки к антибиотикам

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пенициллины:

1. Природные пенициллины

Бензилпенициллин

Феноксиметилпенициллин (для орального применения)

2. Полусинтетические пенициллины

Устойчивые к пенициллиназам: клоксациллин, оксациллин, метициллин

Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин

Уреидопенициллины: антисинегнойные — азлоциллин, пиперациллин

Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин

Комбинированные препараты, содержащие ингибиторы бета-лактамаз: амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам, пиперациллин+тазобактам, тикарциллин+клавулановая кислота

Цефалоспорины:

1-е поколение: цефалотин, цефазолин, цефалексин, цефаклор, цефадроксил

2-е поколение: цефуроксим, цефметазол, цефотиам, цефамандол, цефокситин

3-е поколение: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефтизоксим, цефиксим

4-е поколение: цефпиром, цефепим

Цефамицины: цефокситин, цефотетан

Монобактамы: азтреонам

Карбапенемы: имипенем, меропенем

Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин

Полимиксины: полимиксин В, полимиксин Е (колистин)

Макролиды: эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин, олеандомицин

Тетрациклины: тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин

Аминогликозиды: стрептомицин, гентамицин, амикацин, тобрамицин, канамицин

Анзамицины: рифамицин, рифампицин, рифабутин

Хинолоны: налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота

Фторхинолоны: офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин

Сульфаниламиды*: сульфадимидин, сульфадиметоксин, сульфаметоксазол

Нитрофураны: фурагин, фуразолидон, нитрофурантоин

Нитроимидазолы: метронидазол, тинидазол, орнидазол

Производные хиноксолина: диоксидин, хиноксидин

Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин

Пиримидины: триметоприм*, пириметамин

Амфениколы: хлорамфеникол (левомицетин)

*Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол с триметоприм)

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1-я группа — препараты высокой эффективности: изониазид, рифампицин

2-я группа — препараты средней эффективности: стрептомицин, канамицин, флоримицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид

3-я группа — препараты низкой эффективности: ПАСК, тиоацетазон

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Полиеновые антибиотики: нистатин, амфотерицин В, леворин

Азолы (имидазолы, триазолы): клотримазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол

Аллиламины: тербинафин (ламизил)

Другие: гризеофульвин, флуцитозин (фторцитозин)

Пентамидин, ко-тримоксазол (при пневмоцистозе)

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Амантадин, ремантадин, ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир, видарабин, идоксуридин, трифторидин, рибавирин, фоскарнет, зидовудин (азидотимидин), диданозин

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Инфекция	*Препараты*
Малярия	Гистошизотропные: примахин, хлоридин
	Гематошизотропные: хлорохин (хингамин), мефлохин, хинин, пириметамин, прогуанил
Амебиаз	Метронидазол, йодохинол
Лямблиоз	Метронидазол
Трихомоноз	Метронидазол, тинидазол,
Лейшманиоз	Пентамидин, амфотерицин В, солюсурмин
Трипаносомоз	Сурамин, пентамидин
Бабезиоз	Хинин + клиндамицин
Токсоплазмоз	Пириметамин, триметоприм, ко-тримоксазол, спирамицин
Циклоспоридиоз	Метронидазол, ко-тримоксазол
Криптоспоридиоз	Спирамицин
Изоспороз	Фансидар, пириметамин
Балантидиаз	Метронидазол, йодохинол
Микроспоридиоз	Метронидазол
Бластоцистоз	Метронидазол

3.2. ЧАСТНАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ

Бактерии, имеющие медицинское значение

Название рода и вида		Заболевания	С.
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КОККИ			
Стафилококки	Staphylococcus species	Гнойно-воспалительные заболевания	35
Стрептококки	Streptococcus species	То же, скарлатина, рожа	37
	Streptococcus pneumoniae	Гнойно-воспалительные заболевания	38
Энтерококки	Enterococcus species	То же	39
Микрококки	Micrococcus species		40
Пептококки	Peptococcus species		40
Пептострептококки	Peptostreptococcus species		40
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОККИ			
Гонококки	Neisseria gonorhoeae	Гонорея	41
Менингококки	Neisseria meningitidis	Менингококковая инфекция	42
Моракселлы	Подроды Moraxella, Branhamella	Гнойно-воспалительные заболевания	43
Вейлонеллы	Veillonella	То же	43
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ ПАЛОЧКИ			
Условно-патогенные энтеробактерии	Escherichia, Klebssiella, Morganella, Proteus, Citrobacter, Edwardsiella, Enterobacter, Erwinia, Hafnia, Kluyvera, Providencia, Serratia	Гнойно-воспалительные заболевания	43–45 46–47 47 47–48
Сальмонеллы	Salmonella typhi	Брюшной тиф	48
	Salmonella paratyphi A,B,C	Паратифы	49
	Salmonella enteritidis и др.	Сальмонеллезы	49
Шигеллы	Shigella species	Дизентерия	49
Иерсинии	Yersinia pestis	Чума	50
	Yersinia enterocolitica	Кишечный иерсиниоз	51
	Yersinia pseudotuberculosis	Псевдотуберкулез	51
Вибрионы	Vibrio cholerae	Холера	52
	Vibrio parahaemolyticus	Пищевая токсикоинфекция	52
Пастереллы	Pasteurella species	Гнойно-воспалительные заболевания	53
Актинобациллы	Actinobacillus species	То же	53
Гемофилы	Haemophilus influenzae		54
	Haemophilus ducreyi	Мягкий шанкр	55
Калимматобактерии	Calymmatobacterium granulomatis	Донованоз	55
Эйкенеллы	Eikenella corrodens	Гнойно-воспалительные заболевания	55
Гарднереллы	Gardnerella vaginalis	Вагиноз	55
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АЭРОБНЫЕ ПАЛОЧКИ			
Бордетеллы	Bordetella pertussis	Коклюш	56
Бруцеллы	Brucella species	Бруцеллез	57
Бартонеллы	Bartonella quintana	Траншейная лихорадка	57
	Bartonella henselae	Болезнь кошачьих царапин	57
Франциселлы	Francisella tularensis	Туляремия	58
Легионеллы	Legionella species	Легионеллез и др.	59
Кингеллы	Kingella species	Гнойно-воспалительные заболевания	59
Ацинетобактеры	Acinetobacter species	То же	60
Псевдомонады	Pseudomonas aeruginosa		60
Стенотрофомонады	Stenotrophomonas maltophilia		61
Буркхольдерии	Burkholderia pseudomallei	Мелиоидоз	61
	Burkholderia mallei	Сап	61
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АНАЭРОБНЫЕ ПАЛОЧКИ			
Бактероиды	Bacteroides species	Гнойно-воспалительные заболевания	62
Фузобактерии	Fusobacterium species	То же	62
Лептотрихии	Leptotrichia buccalis		63
Превотеллы	Prevotella species		63
Порфиромонады	Porphyromonas species		64
Билофилы	Bilophila wadsworthia		64

Название рода и вида			Заболевания	С.
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СПОРООБРАЗУЮЩИЕ ПАЛОЧКИ				
Бациллы	Bacillus anthracis		Сибирская язва	64
	Bacillus cereus		Пищевая токсикоинфекция	65
Клостридии	Clostridium tetani		Столбняк	66
	C. perfringens, C. novyi, C. ramosum,		Газовая гангрена	67–68
	C. histolyticum, C. septicum		То же	
	Clostridium botulinum		Ботулизм	69
	Clostridium difficile		Псевдомембранозный колит	69
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ПРАВИЛЬНОЙ ФОРМЫ ПАЛОЧКИ				
Лактобациллы	Lactobacillus species		Представитель микрофлоры	70
Листерии	Listeria monocytogenes		Листериоз	70
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ НЕПРАВИЛЬНЫЕ ПАЛОЧКИ И ВЕТВЯЩИЕСЯ БАКТЕРИИ				
Коринебактерии	Corynebacterium diphtheriae		Дифтерия	71
Микобактерии	M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum		Туберкулез	72–73
	Условно-патогенные микобактерии		Микобактериоз	75
	Mycobacterium leprae		Проказа (лепра)	75
Актиномицеты	Actinomyces species		Гнойно-воспалительные заболевания	76
Нокардии	Nocardia species		То же	76
Бифидобактерии	Bifidobacterium species		Представитель микрофлоры	77
Эубактерии	Eubacterium species		Гнойно-воспалительные заболевания	77
Пропионибактерии	Propionibacterium species		То же	77
Мобилункусы	Mobiluncus species			77
СПИРОХЕТЫ И ДРУГИЕ СПИРАЛЬНЫЕ, ИЗОГНУТЫЕ БАКТЕРИИ				
Трепонемы	Treponema pallidum	pallidum	Сифилис	78
		endemicum	Беджель	79
		pertenue	Фрамбезия	79
	Treponema carateum		Пинта	80
Боррелии	Borrelia recurrentis		Эпидемический возвратный тиф	80–82
	Borrelia duttonii, Borrelia persica		Клещевой возвратный тиф	
	Borrelia burgdorferi		Болезнь Лайма	
Лептоспиры	Leptospira interrogans		Лептоспироз	82
Кампилобактерии	Campylobacter species		Гастроэнтерит, диарея	83
Хеликобактерии	Helicobacter pylori		Хеликобактериоз	83
Спириллы	Spirillum minus		Болезнь Содоку	84
	Spirillum species		Гнойно-воспалительные заболевания	84
Волинеллы	Wolinella species		То же	84
ДРУГИЕ БАКТЕРИИ				
Риккетсии	Rickettsia prowazekii и др.		Сыпной тиф и другие риккетсиозы	85
Ориенции	Orientia tsutsugamushi		Лихорадка цуцугамуши	88
Эрлихии	E. chaffeensis, E. equilike, E. sennetsu		Эрлихиозы	88
Коксиеллы	Coxiella burnetii		Ку-лихорадка	88
Хламидии	Chlamydia trachomatis		Трахома, урогенитальный хламидиоз	89
	Chlamydia pneumoniae		Пневмония, бронхит	90
	Chlamydia psittaci		Орнитоз (пситтакоз)	90
Микоплазмы	Mycoplasma spp., Ureaplasma spp.		Микоплазмозы	91

Дополнение

Фаготипирование 92
Облигатные анаэробы 92
Неферментирующие бактерии 94
Полимеразная цепная реакция 95

Стафилококки (род Staphylococcus)

Стафилококки — бактерии рода Staphylococcus (от греч. *staphyle* — виноградная гроздь); входят в состав нормальной микрофлоры тела человека, обитая в носоглотке, ротоглотке и на коже: разделяются на виды: Staphylococcus aureus (наиболее патогенный для человека), S. epidermidis, S. saprophyticus и др. Коагулазаотрицательные стафилококки колонизируют кожу, в т.ч. S. hominis, S. haemolyticus, S. warneri, S. capitis (на лбу, лице), S. saprophyticus, S. caprae, S. saccharolyticus, S. pasteuri, S. lugdunensis, S. simulans, S. xylosis, S. auricularis (колонизирует наружный слуховой канал). Вы-

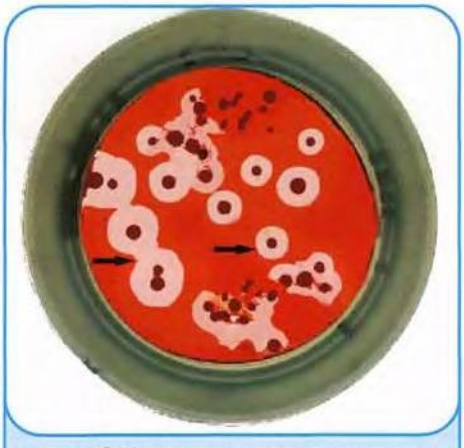


Рис. 3.16. Колонии S. aureus, растущие на кровяном агаре, разлитом в бактопечаток, который применяется для изучения микрофлоры кожи. Видны зоны гемолиза вокруг колоний стафилококка

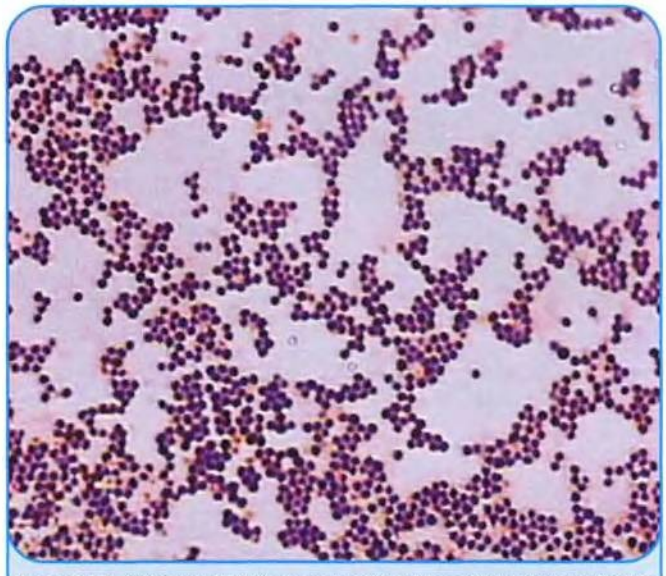


Рис. 3.17. Мазок чистой культуры S. aureus. Окраска по Граму

Таблица 3.2. Факторы вирулентности **Staphylococcus aureus**

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



Рис. 3.18. Срезы интактного стафилококка, без белка А



Рис. 3.19. Стафилококки, обработанные сывороткой крови, неспецифически адсорбируют белки сыворотки (иммуноглобулины, комплемент, альбумин и др.) в виде капсулоподобного покрова, условно названного иммуноглобулиновым покровом (А. С. Быков,1978)

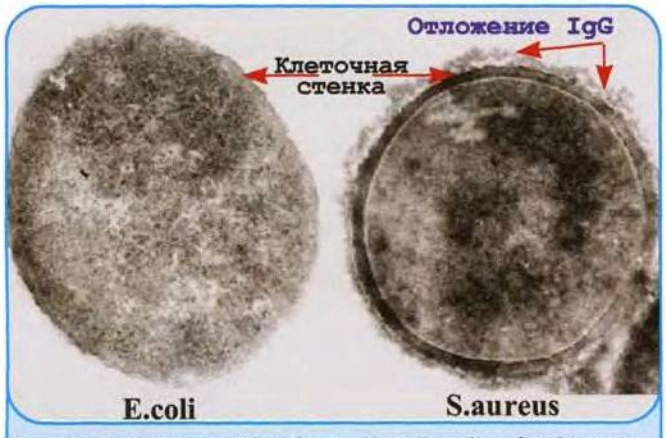


Рис. 3.20. S. aureus (без белка А) и E. coli, обработанные нормальным иммуноглобулином: только на S. aureus образуется иммуноглобулиновый покров (IgG)



Рис. 3.21. Адсорбция стафилококком вирионов вируса гриппа



Рис. 3.22. Адсорбция стафилококком вируса гриппа посредством иммуноглобулинового покрова

зывают гнойно-воспалительные заболевания и пищевую интоксикацию (штаммы, продуцирующие энтеротоксин, обычно S. aureus).

Стафилококки — грамположительные круглые кокки диаметром 1 мкм. В чистой культуре располагаются в виде скоплений, напоминающих виноградные гроздья, а в патологическом материале — небольшими скоплениями кокков. Неподвижны. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: мазок из гноя окрашивают по Граму. *Бактериологический метод*: посев клинического материала на желточно-солевой агар, кровяной агар с последующей идентификацией и фаготипированием (см. с. 92).

Новые свойства микрофлоры и микрофауны организма человека в связи с образованием иммуноглобулинового покрова на примере стафилококков и клещей рода Demodex (рис. 3.23) в норме обитающих на коже человека.



Рис. 3.23. Препарат демодекса (Demodex folliculorum), полученный из волосяного мешочка кожи лица и окрашенный люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов человека (РИФ). На поверхности демодекса выявляется иммуноглобулиновый покров, который может участвовать в адсорбции и переносе микрофлоры человека, в частности в переносе стафилококков

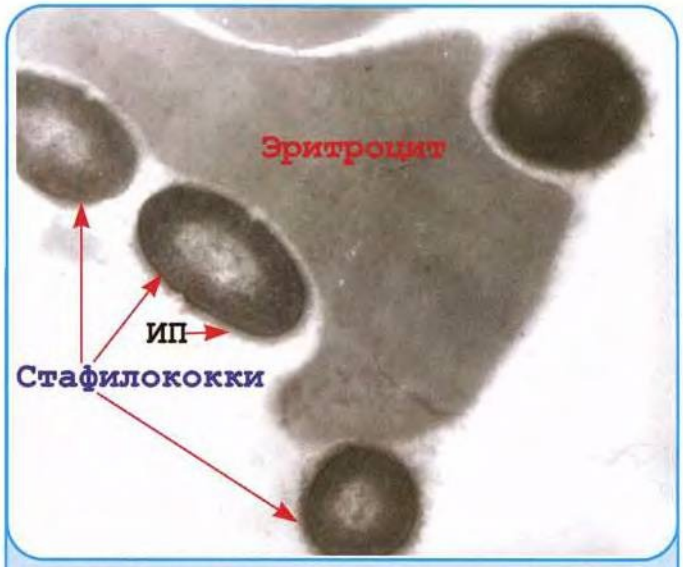


Рис. 3.24. Срез стафилококка, инкубированного с сывороткой и форменными элементами крови; иммунное прилипание бактерий к эритроциту посредством иммуноглобулинового покрова (см. РИП)

Иммуноглобулиновый покров образуется на поверхности грамположительных бактерий, являясь их отличительным признаком. Иммуноглобулиновый покров участвует в опсонизации микробов, в образовании коинтегратов, переносе вирусов, антибиотиков, мембран, а также в иммунном прилипании.

Стрептококки (род Streptococcus)

Стрептококки — бактерии рода Streptococcus. Существуют 3 классификации стрептококков.

По антигенным свойствам полисахаридов стрептококки разделяются на серогруппы: A, B, C, D, F, G и др., а также группу зеленящих стрептококков. В свою очередь, серогруппы состоят из сероваров, различающихся белковыми антигенами (М-белок, Т-белок и F-белок).

По биохимическим свойствам стрептококки разделяются на S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus, S. bovis, S. pneumoniae, S. mutans, S. salivarius, S. sanguis, S. milleri.

По гемолитическим свойствам на агаре с кровью барана различают альфа-гемолитические стрептококки (неполный гемолиз, позеленение среды), бета-гемолитические (полный гемолиз), негемолитические (гамма, не дающие видимого гемолиза).

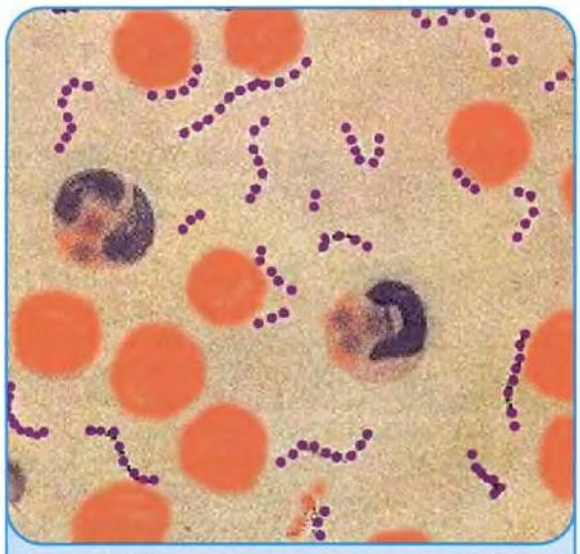


Рис. 3.25. Стрептококк в гное (рисунок). Окраска по Граму

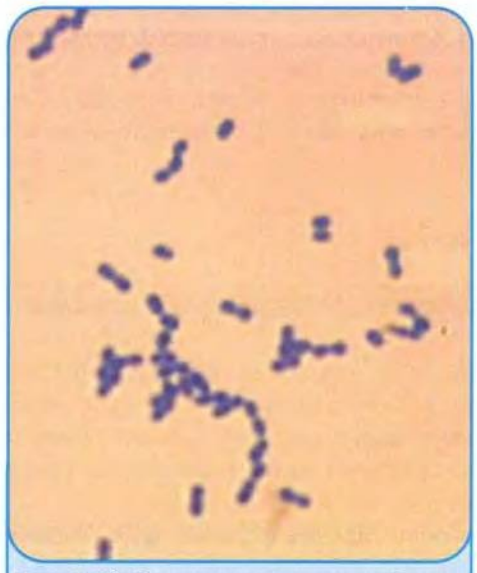


Рис. 3.26. Streptococcus pyogenes. Чистая культура. Окраска метиленовым синим

Таблица 3.3. Факторы вирулентности стрептококков группы А

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Капсула	Антифагоцитарная активность
М-белок	Антифагоцитарная активность, разрушает комплемент (С3b)
М-подобные белки	Связывают IgM, IgG и альфа2-макроглобулин
F-белок	Прикрепление стрептококка к эпителиальным клеткам
Пирогенные экзотоксины (эритрогенины)	Обладают пирогенным эффектом, усиливают гиперчувствительность замедленного типа и чувствительность к эндотоксину, иммуносупрессивный эффект на функции В-лимфоцитов, появление сыпи
Стрептолизин S	Устойчив к кислороду (S — англ. *stable*), вызывает поверхностный гемолиз на кровяном агаре. Разрушает лейкоциты, тромбоциты и эритроциты; стимулирует освобождение лизосомальных ферментов; не иммуногенен
Стрептолизин О	Чувствителен к кислороду (О — англ. *oxygen sensitive*), вызывает гемолиз на кровяном агаре в условиях анаэробиоза. Разрушает лейкоциты, тромбоциты и эритроциты; стимулирует освобождение лизосомальных ферментов; иммуногенен
Стрептокиназа	Разрушает кровяные сгустки (тромбы), облегчает распространение бактерий в тканях
ДНК-аза	Деполимеризует внеклеточную ДНК в гное
С5а-пептидаза	Разрушает С5а-компонент комплемента (хемоаттрактант)

Стрептококки группы А являются частью орофарингиальной флоры и в норме на коже не встречаются. Наиболее патогенны для человека гемолитические стрептококки группы А, относящиеся к Streprococcus pyogenes. Этот вид вызывает у человека гнойно-воспалительные заболевания (фарингит, ангину, импетиго, пневмонию), а также негнойные инфекционно-аллергические заболевания (ревматизм, рожу, скарлатину и острый гломерулонефрит)

Стрептококки — кокки неправильной округлой формы, располагающиеся в виде цепочек или попарно, размеры 0,5–2,0 мкм. Неподвижны, спор не имеют; некоторые образуют капсулы. Грамположительные, факультативные анаэробы, отдельные представители — облигатные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: окраска по Граму мазков из патологического материала может быть полезна для предварительного диагноза инфекций, вызванных стрептококками группы А. Определение стрептококковых антигенов в патологическом материале (из респираторного тракта) с помощью ИФА или латекс-агглютинации. *Бактериологический метод*: проводят идентификацию мелких блестящих колоний, выросших на кровянном агаре. *Серологический метод*: определяют антитела против стрептококка группы А (антистрептолизин О, против ДНК-азы и других антигенов).



Рис 3.27. Чистая культура пневмококка. Окраска по Граму

Пневмококки (Streptococcus pneumoniae)

Пневмококки — вид условно-патогенных бактерий рода Streptococcus. Большинство сероваров — нормальные обитатели верхних дыхательных путей; могут вызывать пневмонии, синуситы, отиты, менингиты и другие инфекционные процессы при снижении резистентности макроорганизма.

Пневмококки — грамположительные кокки, обычно ланцетовидной формы, располагающиеся парами (диплококки) или короткими цепочками, размеры 0,5 х 1,2 мкм. Неподвижны, образуют полисахаридную капсулу в органах (рис. 3.9а, 3.28). Факультативные анаэробы. По антигенным свойствам полисахаридов пневмококки разделяются на 90 сероваров (серотипов). Образуют на кро-

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

Таблица 3.4. Факторы вирулентности **Strepococcus pneumoniae**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Капсула	Антифагоцитарная активность
Протеин-адгезии	Определяет адгезию к эпителиальным клеткам
Протеаза секреторного IgA	Разрушает секреторный иммуноглобулин А
Пневмолизин	Разрушает реснички мерцательного эпителия, активирует комплемент по классическому пути, подавляет «дыхательный взрыв» при фагоцитозе
Тейхоевая кислота (субстанция С)	Активирует комплемент по альтернативному пути
Фрагменты пептидогликана	Активируют комплемент по альтернативному пути

вяном агаре колонии с альфа-гемолизом при аэробном культивировании и бета-гемолизом при культивировании в анаэробных условиях. Лизируются на средах с 10 % желчью и 2 % натрия дезоксихолата. Ферментируют инулин. Чувствительны к оптохину.



Рис 3.28. Электронограмма среза пневмококка в ткани. Факторы вирулентности Strepococcus pneumoniae

Энтерококки (род Enterococcus)

Энтерококки — условно-патогенные бактерии рода Enterococcus. Включают виды: E. avium, E. casseliflavus, E. cecorum, E. dispar, E. durans, E. faecalis, E. faecium, E. gallinarum, E. hirae, E. malodoratus, E. mundtii, E. pseudoavium, E. raffinosus, E. saccharolyticus, E. seriolicida, E. solitarius. Наибольшее значение в патологии человека имеют E. faecalis, E. faecium. Типовой вид E. faecalis. Ранее относились к стрептококкам группы D.

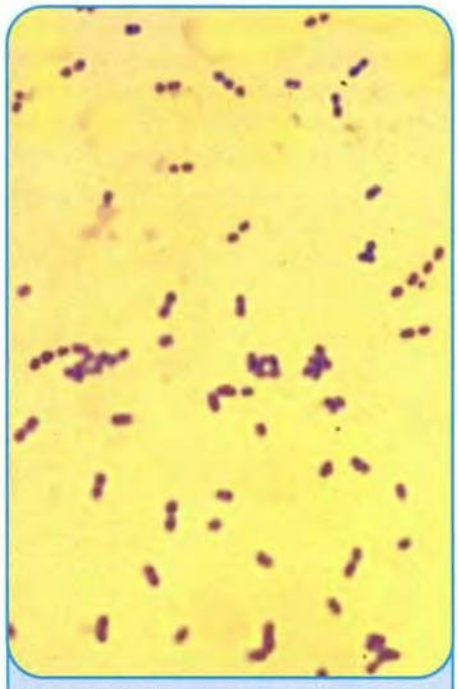


Рис. 3.29. Мазок из чистой культуры E. faecalis. Окраска по Граму

Широко встречаются в окружающей среде, особенно в фекалиях позвоночных. У человека в норме может быть до 10^6–10^7 бактерий в 1 г фекалий. Могут вызывать внутрибольничные инфекции у больных со сниженным иммунитетом: гнойные инфекции мочевыводящих путей (особенно у пациентов после катетеризации), внутрибрюшинные абсцессы, эндокардиты, раневые инфекции, бактериемию и др.

Энтерококки — сферические или овоидной формы (0,6–2,0 х 0,6–2,5 мкм) грамположительные бактерии, располагающие-

Таблица 3.5. Факторы вирулентности **энтерококков**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Агрегирующая субстанция	Облегчает обмен плазмидами и прикрепление к эпителию — фактор колонизации
Углеводы адгезии	Опосредуют присоединение бактерий к клеткам макроорганизма — фактор колонизации
Цитолизин	Белковый бактериоцин, ингибирующий рост грамположительных бактерий; индуцирует очаговые повреждения тканей
Феромон	Хемоатрактант для нейтрофилов, регулирующий воспалительную реакцию
Желатиназа	Гидролизует желатин, коллаген, гемоглобин и другие низкомолекулярные пептиды
Устойчивость к антибиотикам	Устойчивы к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину

ся парами или короткими цепочками. Капсул не образуют. Изредка обладают жгутиками. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод*: энтерококки хорошо растут на кровяном и шоколадном агаре. Растут при pH 9,6 в молоке с метиленовым синим (обесцвечивание), в среде с желчью. Чистая культура идентифицируется по биохимическим и культуральным признакам.

Микрококки (род Micrococcus)

Микрококки — условно-патогенные бактерии рода Micrococcus. Обитают на коже млекопитающих, в почве; выделяются из пищевых продуктов и воздуха. Иногда могут вызывать гнойно-воспалительные заболевания различной локализации в ассоциации с другими микробами у больных с иммунодефицитами. Род состоит из 11 видов. Типовой вид — M. luteus.

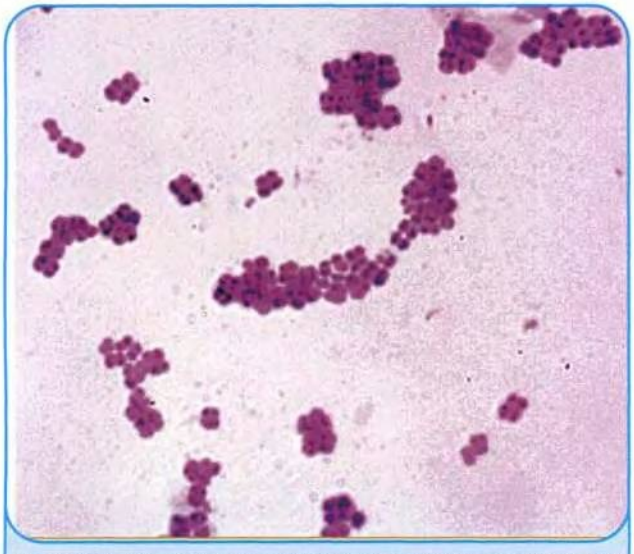


Рис. 3.30. Мазок из чистой культуры M. luteus. Окраска по Граму.
Микрококки — грамположительные сферические клетки размером 0,5–2 мкм. Располагаются парами, тетрадами, в виде неправильных скоплений, но никогда — цепочками. Редко подвижны. Облигатные аэробы

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*. Основной метод — *бактериологический*.

Пептококки (род Peptococcus)

Пептококки — условно-патогенные бактерии рода Peptococcus. Обитают в слизистых полости рта, кишечника, мочеполовых путей. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания различной локализации в ассоциации с другими микробами. Типовой вид (единственный) — Peptococcus niger.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* (в условиях анаэробиоза).

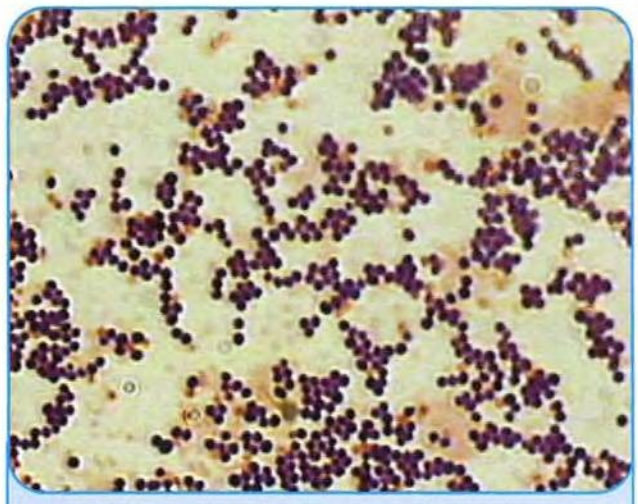


Рис. 3.31. Мазок из чистой культуры P. niger. Окраска по Граму. Пептококки — грамположительные, круглые кокки размером 0,3–1,2 мкм, располагающиеся парами, тетрадами, в виде неправильных скоплений или короткими цепочками. Неподвижны. Облигатные анаэробы

Пептострептококки (род Peptostreptococcus)

Пептострептококки — условно-патогенные бактерии рода Peptostreptococcus, состоящего из девяти видов: P. anaerobius, P. asaccharolyticus, P. heliotrinreducens, P. indolicus, P. magnus, P. micros, P. prevotii, P. roductus, P. tetradius. Обитают в слизистых оболочках полости рта, верхних дыхательных путей, кишечника, мочеполового тракта. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания различной локализации в ассоциации с другими микробами. Типовой вид — P. anaerobius.



Рис. 3.32. Мазок из чистой культуры P. anaerobius. Окраска по Граму.
Пептострептококки — грамположительные, круглые сферические кокки размером 0,5–1,2 мкм, располагающиеся парами, небольшими неправильными скоплениями или цепочками. Неподвижны. Облигатные анаэробы

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* (в условиях анаэробиоза).

Гонококки (Neisseria gonorrhoeae)

Гонококки — вид грамотрицательных диплококков рода Neisseria. Вызывают *гонорею* — антропонозную венерическую инфекцию, характеризующуюся гнойным воспалением слизистых оболочек, чаще мочеполовой системы. Заболевания: уретрит, цервицит, сальпингит, проктит, бактериемия, артрит, конъюнктивит (бленнорея), фарингит. Реже вызывают воспаление глотки и прямой кишки. Источник инфекции — больной человек. Возбудитель передается половым путем, реже — через предметы обихода (белье, полотенце, мочалка). При бленнорее заражение новорожденного происходит через инфицированные родовые пути матери. Род

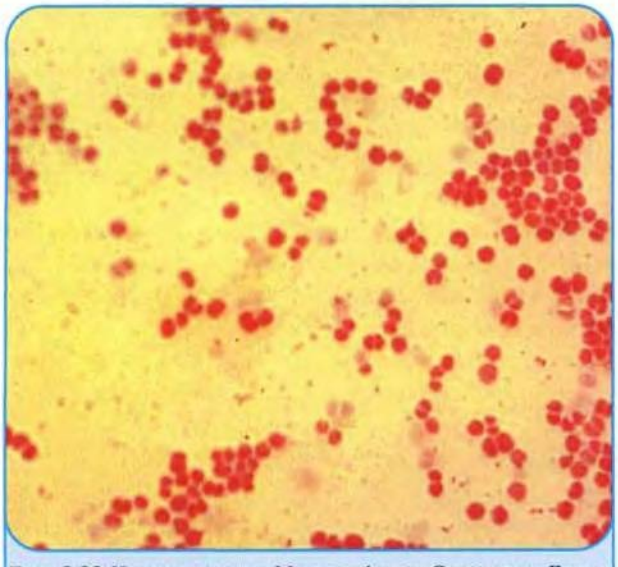


Рис. 3.33. Чистая культура N. gonorrhoeae. Окраска по Граму

Neisseria включает более 20 видов: N. canis, N. cinerea, N. denitrificans, N. elongata, N. flavescens, N. gonorrhoeae, N. lactamica, N. macacae, N . meningitidis, N. mucosa, N. polysaccharea, N. sicca, N. subflava и др.

Гонококки — грамотрицательные диплококки (от греч. *diplo* — двойной) бобовидной формы, располагаются парами, прилегая друг к другу вогнутой стороной (размером 1,25–1,0 х 0,7–0,8 мкм). Имеют нежную капсулу и пили. В гнойном отделяемом характерно расположение гонококков внутри и вне фагоцитирующих клеток — лейкоцитов (незавершенный фагоцитоз). Аэробы, растут на воздухе, обогащенном CO_2.

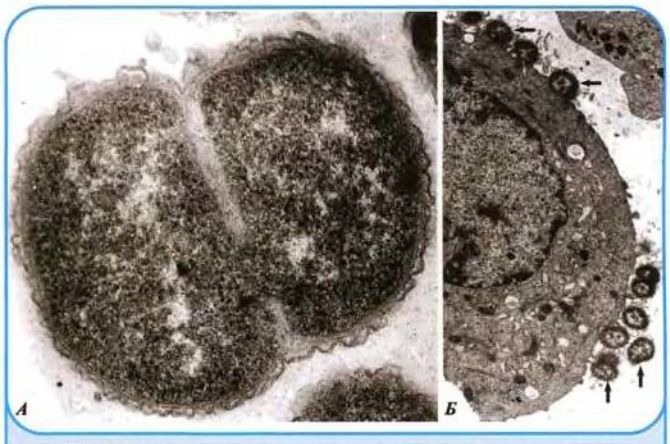


Рис. 3.34 а, б. Электронограмма ультратонких срезов гонококка: а) видна наружная мембрана клеточной стенки и бинарное деление гонококка; б) отделяемое уретры больного — гонококки на эпителиальной клетке (препараты Г. А. Дмитриева)

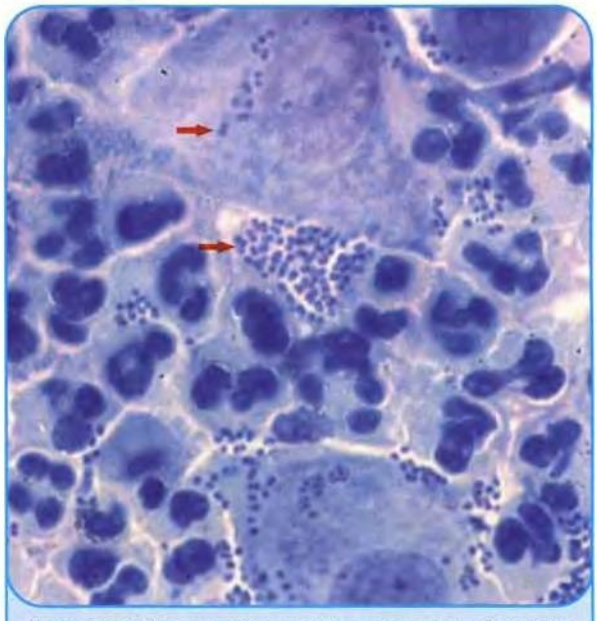


Рис. 3.35. N. gonorrhoeae. Мазок из гноя. Окраска метиленовым синим

Таблица 3.6. Факторы вирулентности **Neisseria gonorrhoeae**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Пили (белок пилин)	Прикрепление гонококков к эпителию влагалища, фаллопиевых труб и полости рта
Капсула	Антифагоцитарная активность
Белки наружной мембраны:	
Протеин I (Por-пориновый белок)	Способствует внутриклеточному выживанию бактерий, препятствуя слиянию лизосом с фагосомой нейтрофилов
Протеин II (Opa — Opacity protein; Opacity — мутность), т. е. протеин мутности;	Опосредует плотное прикрепление к эпителиальным клеткам и инвазию внутрь клеток
Протеин III (Rmp — Reduction modifiable protein)	Защищает поверхностные антигены (Por-белок, липоолигосахарид) от бактерицидных антител
LOS (Lipooligosaccharide)	Липоолигосахарид обладает свойствами эндотоксина
IgA1-протеаза	Разрушает IgA1
Бета-лактамаза	Гидролизует бета-лактамное кольцо пенициллинов

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод* — окраска двух мазков: 1) по Граму; 2) 1 % водным раствором метиленового синего и 1 % спиртовым раствором эозина. *Бактериологический метод*: посев на питательные среды, содержащие нативные белки крови, сыворотки или асцитической жидкости; используют безасцитные среды (например, среда КДС-1 с гидролизатом казеина, дрожжевым аутолизатом и нативной сывороткой); оптимум роста в атмосфере 10–20 % углекислого газа, при pH 7,2–7,4 и температуре 37 °С. *Серологический метод*: РСК (реакция Борде—Жангу) или РПГА с сывороткой крови больного. *Молекулярно-генетический метод* — тест с ДНК-зондом.



Рис. 3.37. Электронограмма ультратонкого среза N. meningitidis. Видна типичная для грамотрицательных бактерий наружная мембрана клеточной стенки

Менингококки (Neisseria meningitidis)

Менингококки (N. meningitidis) — вид грамотрицательных диплококков рода Neisseria; вызывают менингококковую инфекцию, характеризующуюся поражением слизистой оболочки носоглотки, оболочек головного мозга, септицемией, бактерионосительством. Человек — единственный природный хозяин менингококков. Путь передачи — воздушно-капельный. Необходимо дифференцировать патогенные менингококки от других видов нейссерий (N. sicca и N. mycosa), являющихся комменсалами ротоглотки. Род Neisseria включает более 20 видов: N. canis, N. cinerea, N. denitrificans, N. elongata, N. flavescens, N. gonorrhoeae, N. lactamica, N. macacae, N. meningitidis, N. mucosa, N. polysaccharea, N. sicca, N. subflava и др.

Менингококки — грамотрицательные диплококки (до 1 мкм в диаметре), располагающиеся в виде пары кофейных зерен, обращенных вогнутыми поверхностями друг к другу. Неподвижны. Имеют пили, микрокапсулу; капсула непостоянна. Аэробы. Повышенная концентрация углекислого газа стимулирует рост менингококков.

Таблица 3.7. Факторы вирулентности **Neisseria meningitidis**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Опосредует большинство клинических проявлений
Пили (белок пилин)	Прикрепление менингококков к клеткам человека, главным образом, к эпителию носоглотки, оболочек мозга
Капсула	Антифагоцитарная активность
IgA-протеазы	Расщепление молекулы IgA в шарнирной области, что защищает бактерии от действия антител

По капсульным полисахаридным антигенам менингококки делят на основные серогруппы A, B, C, D и дополнительные X, Y, Z, W–135, 129 и др. (более 13 серогрупп). По антигенам белков наружной мембраны и липоолигосахарида (клеточной стенки) менингококки разделяются на серовары, или серотипы 1, 2, 3…20. Наиболее частыми возбудителями менингококковых инфекций являются представители серогрупп A, B, C, X, Y и W135. Внутривидовая идентификация имеет эпидемиологическое значение.

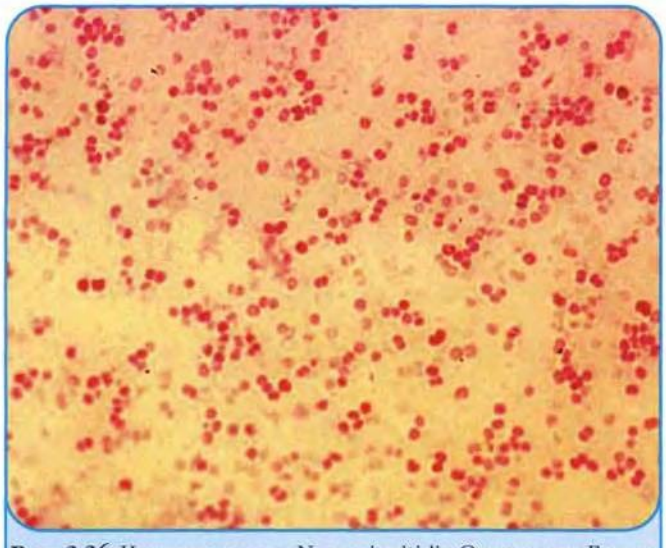


Рис. 3.36. Чистая культура N. meningitidis. Окраска по Граму

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — цереброспинальная жидкость, слизь из носоглотки, кровь. *Бактериоскопический метод*: окраска мазков по Граму или метиленовым синим. *Бактериологический метод*: выделение чистой культуры на средах с добавлением нормальной лошадиной сыворотки или сыворотки крупного рогатого скота и ее идентификация по биохимической активности, антигенной структуре. *Серологический метод*: исследование сыворотки в РНГА с эритроцитарными менингококковыми диагностикумами, в РСК и с помощью РИФ (непрямой метод).

Специфическая профилактика. Применяется менингококковая химическая полисахаридная вакцина серогрупп A, B, C (в зависимости от циркулирующих штаммов). Весьма перспективна поливалентная менингококковая вакцина с полисахаридами групп A, C, Y и W–135.

Моракселлы (род Moraxella)

Моракселлы — условно-патогенные бактерии рода Moraxella; обитают на слизистых оболочках человека и теплокровных животных. Род Moraxella состоит из двух подродов: Moraxella и Branhamella; представители — неферментирующие грамотрицательные бактерии. Вызывают респираторные инфекции, острые хронические конъюнктивиты, септический менингит, септицемию и негонококковый уретрит.

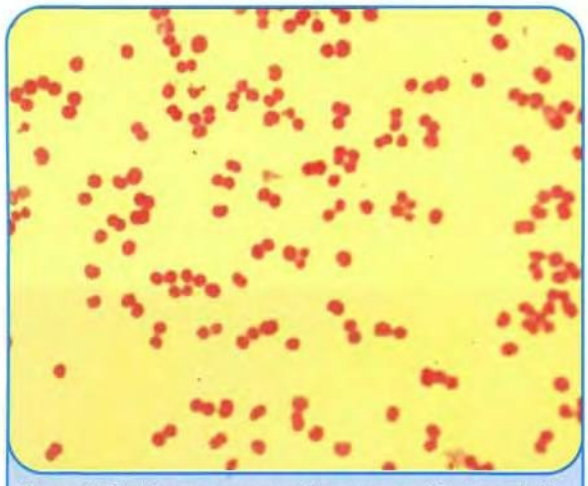


Рис. 3.38. Мазок из чистой культуры B. catarrhalis. Окраска по Граму

Подрод Moraxella — грамотрицательные толстые короткие кокковидные, реже длинные палочки размером 1,0–1,5 х 1,5–2,5 мкм; неподвижны. Аэробы. Подрод Moraxella состоит из видов: M. atlantae, M. bovis, M.l acunata, M. lincolnii, M. nonliquefaciens, M. sloensis, M. phenylpyruvica. Типовой вид M. lacunata.

Подрод Branhamella — грамотрицательные кокки размером 0,6–1,0 мкм, располагающиеся парами. Неподвижны. Аэробы. Подрод Branhamella состоит из видов: B. catarrhalis (прежнее название Neisseria catarrhalis), B. caviae, B. uniculi, B. ovis. Типовой вид — B. catarrhalis. Вызывают бронхит и бронхопневмонию, синусит, отит.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*. Основной метод — *бактериологический*.

Вейлонеллы (род Veillonella)

Вейлонеллы — условно-патогенные бактерии рода Veillonella, который состоит из 7 видов; у человека чаще встречаются V. atypica, V. dispar, V. parvula. Являются представителями нормальной микрофлоры полости рта, кишечника и верхних дыхательных путей. В ассоциации с другими микробами вызывают гнойно-воспалительные заболевания полости рта, носоглотки, брюшной полости.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* (в условиях анаэробиоза).

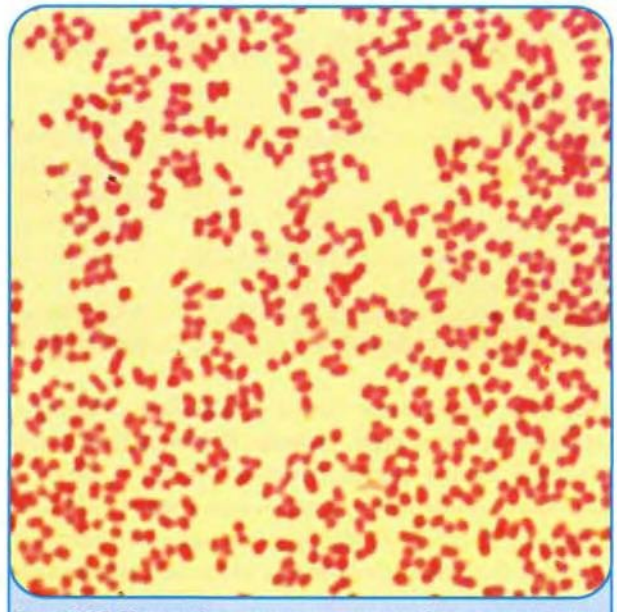


Рис. 3.39. V. parvula — чистая культура. Окраска по Граму. Вейлонеллы — грамотрицательные кокковидные бактерии (0,3–0,5 мкм в диаметре), располагающиеся парами или — реже — по одиночке, иногда небольшими скоплениями. Неподвижны. Капсул не образуют. Облигатные анаэробы

Энтеробактерии (семейство Enterobacteriaceae)

Энтеробактерии — грамотрицательные палочковидные бактерии семейства кишечных бактерий (семейство Enterobacteriaceae — греч. *enteron* — кишечник), объединяющего около 40 родов. Разделение по родам основано на биохимических и антигенных свойствах. Точная классификация базируется на молекулярно-генетических методах (ДНК-ДНК-гибридизация, секвенирование), что отражено в 2-м издании (2001 г.) Руководства Берджи. Относятся к классу гаммапротеобактерий. Роды семейства Enterobacteriaceae, имеющие значение в медицине: **Citrobacter, Edwardsiella, Enterobacter, Erwinia, Escherichia, Hafnia, Klebsiella, Kluyvera, Morganella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia, Shigella, Yersinia**. Не известно значение других родов (Arsenophonus, Cedecea, Ewingella, Leclercia, Leminorella, Moellerella, Obesumbacterium, Pantoea, Pragia, Rahnella, Tatumella, Xenorhabdus, Yokenella и др.).

Представители семейства распространены в составе микрофлоры человека, животных, в почве, в воде; могут вызывать заболевания у человека и животных. Некоторые энтеробактерии вызывают заболевания у птиц, насекомых и растений. Типовой род — Escherichia.

Энтеробактерии вызывают:

1) кишечные инфекции (брюшной тиф, дизентерия, пищевые токсикоинфекции, иерсиниоз, колиэнтерит), вызываемые представителями родов **Salmonella, Shigella, Yersinia, Escherichia** и характеризующиеся фекально-оральным или оральным механизмом заражения и водным, пищевым или контактно-бытовым путями передачи;

2) некишечные, оппортунистические инфекции (бактериемия, менингит, раневые инфекции, поражения мочеполовой системы и респираторного тракта), вызываемые условно-па-

Таблица 3.8. Факторы вирулентности представителей семейства **Enterobacteriaceae**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Пили, белки наружной мембраны	Адгезия к клеткам
Эндотоксин	Энтеротропное, нейтропное и пирогенное действие
Капсула	Антифагоцитарная активность
Антигены	Защищают бактерии от гибели с помощью антител
Фактор резистентности к бактерицидному действию сыворотки	Предупреждает соединение комплемента с бактериями
Белковые токсины, гемолизины	Энтеротоксическое и цитотоксическое действие
Устойчивость к антибиотикам	Выживаемость при химиотерапии

тогенными бактериями родов **Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, Serratia.**

Энтеробактерии имеют размеры 0,3–1,0 х 1,0–6,0мкм. Грамотрицательные палочки, подвижны (перитрихи) или неподвижны. Некоторые образуют капсулы. Факультативные анаэробы. Оксидазоотрицательны; отсутствие цитохромоксидазной активности — отличительный признак семейства. Антигены: соматический О-антиген (липополисахарид), капсульный К-антиген (протеин или полисахарид) и Н-антиген (белковый, жгутиковый).

Микробиологическая диагностика. Основу диагностики процессов, вызванных представителями семейства Enterobacteriaceae, составляет *бактериологический метод*. Используют также *серологический метод* (РПГА, РА и др.) и ПЦР.

Эшерихии (род Escherichia)

Эшерихии — палочковидные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Escherichia, который состоит из 5 видов: E. coli, E. fergusonii, E. hermannii, E. vulneris, E. blattae. Типовой вид — E. coli, имеет наибольшее значение в медицине.

Заболевания, вызываемые E. coli, называются эшерихиозами. По антигенным и токсигенным свойствам возбудителей разделяют на условно-патогенные и патогенные кишечные палочки. Условно-патогенные кишечные палочки — комменсалы (представители нормальной микрофлоры кишки), возбудители оппортунистических инфекций (парентеральных эшерихиозов) в виде сепсиса, перитонита, цистита т.д. Патогенные, или диареегенные, кишечные палочки, вызывающие энтеральные эшерихиозы (гастроэнтериты, колиты и др.).



Рис. 3.40. Чистая культура E. coli. Окраска по Граму

E. coli — показатель фекального загрязнения воды, почвы, продуктов питания и предметов обихода (санитарно-показательный микроб).

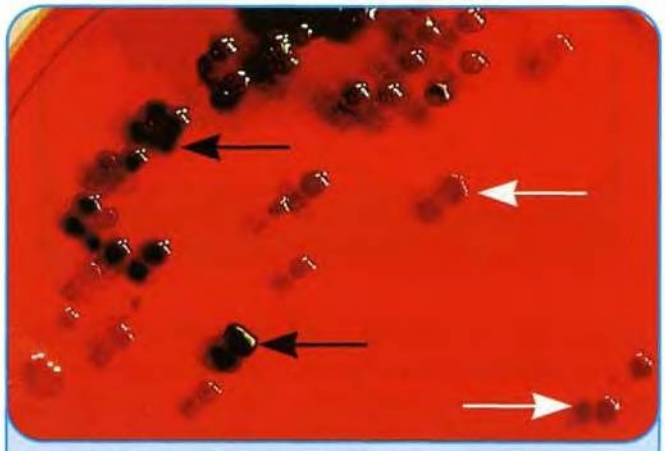


Рис. 3.41. Колонии кишечной палочки на среде Эндо. Колонии имеют темно-красный с металлическим оттенком цвет вследствие расщепления лактозы (черные стрелки); светлые стрелки указывают на лактозоотрицательные колонии (неокрашенные), характерные для сальмонелл и шигелл

Эшерихии — прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,6–1 х 2,0–6,0 мкм), многие имеют капсулу или микрокапсулу, перитрихиальные жгутики и пили (рис. 3.42).

Подвижные. Факультативные анаэробы. Антигены E. coli: О, Н, К (L, B, A). Каждый их них неоднороден: О-антиген имеет более 170 вариантов, К-антиген — более 100, Н-антиген — около 60. Строение О-антигена определяет принадлежность к се-

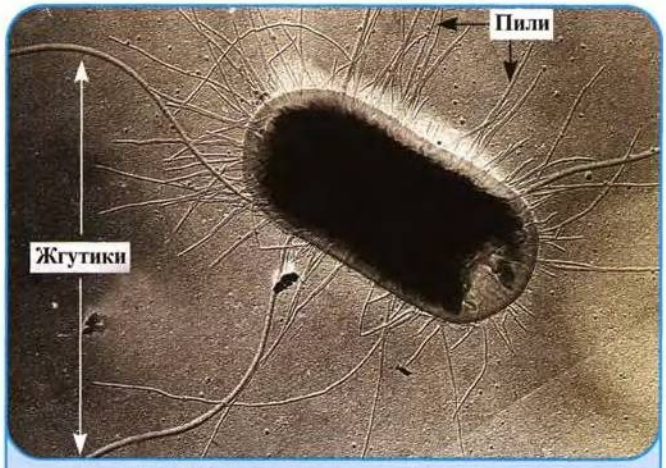


Рис. 3.42. Жгутики и пили кишечной палочки. Электронограмма бактерии, напыленной металлом

Таблица 3.9. Заболевания, вызываемые диареегенными **Escherichia coli**

Возбудитель и его свойства	Факторы вирулентности	Болезнь
Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) с преобладанием холероподобного экзотоксина. Поражается тонкая кишка	Пили, термолабильный (аналог холерного токсина) и термостабильный токсины; факторы колонизации — CF	Диарея путешественников, холероподобная диарея у детей и взрослых
Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП) с преобладанием факторов инвазии и последующим разрушением эпителия толстой кишки	Поверхностные белки, кодируемые большой плазмидой, определяющие инвазию ЭИКП в клетки эпителия толстой кишки	Дизентериеподобное заболевание (стул с небольшой примесью крови)
Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП), разрушающие микроворсинки и повреждающие апикальную часть эпителия тонкой кишки	Белок-адгезин наружной мембраны, кодируемый плазмидой, и белок наружной мембраны интимин, кодируемый хромосомным геном	Диарея у детей 1-го года жизни
Энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП, напр., E. coli O157:H7) с преобладанием геморрагического фактора, вызывающего гемолитический уремический синдром. Поражается толстая кишка	Пили, шигаподобные токсины (SLT I, SLT II; веротоксины), разрушающие эндотелий мелких кровеносных сосудов. Белок наружной мембраны интимин, кодируемый хромосомным геном	Геморрагический колит (диарея с примесью крови); гемолитико-уремический синдром
Энтероагрегирующие кишечные палочки (ЭАГКП) с персистенцией, вызывают обезвоживание детей. Агрегируют на культуре клеток Hep-2. Поражается тонкая кишка	Плазмидоопосредованное аггрегативное прикрепление, предупреждающее абсорбцию жидкости	Диарея у детей

рогруппе. Штаммы E. coli, отличающиеся по антигенам (антигенной формуле), называются сероварами (серотипами). Например, штамм O55:K5:H21 относится к серогруппе O55.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*. Определяют вид чистой культуры (грамотрицательные палочки, оксидазоотрицательные, ферментирующие глюкозу и лактозу до кислоты и газа, образующие индол, не образующие сероводород) и принадлежность к серогруппе, что позволяет отличить условно-патогенные кишечные палочки от диареегенных. Внутривидовая идентификация, имеющая эпидемиологическое значение, заключается в определении серовара с помощью диагностических адсорбированных иммунных сывороток.

Клебсиеллы (род Klebsiella)

Клебсиеллы — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Klebsiella. Род состоит из 4 видов: K. oxytoca, K. planticola, K. pneumoniae с 3 подвидами (subspp. ozaenae, pneumoniae, rhinoscleromatis), K. terrigena. Типовой вид — Klebsiella pneumoniae. Клебсиеллы встречаются в фекалиях человека, на коже и слизистых дыхательных путей, в почве, воде, фруктах, овощах. Благодаря капсуле устойчивы в окружающей среде. Наиболее частыми возбудителями клебсиеллезов являются K. pneumoniae, K. oxytoca.

Вызывают пневмонию, урогенитальные инфекции, в том числе у новорожденных, у ослабленных и пожилых лиц, конъюнктивиты, менингиты, сепсис, острые кишечные инфекции. K. pneumoniae, подвиды ozaenae и rhinoscleromatis, вызывают соответственно *озену* (поражение слизистой оболочки носа с выделением зловонного секрета) и *риносклерому* (гранулематозное поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей).

Клебсиеллы — прямые грамотрицательные палочки (0,3–1,0 x 0,6–6мкм), располагающиеся одиночно, парами или короткими цепочками. Образуют капсулы (см. рис. 17 б). Неподвижны. Факультативные анаэробы. Клебсиеллы по специфичности O-антигена разделяют на 5 серогрупп, K-антигена — свыше 80 сероваров (серотипов). Факторы вирулентности: капсула, эндотоксин, маннозорезистентные пили.

Микробиологическая диагностика. Выбор материала зависит от локализации процесса. Основной метод диагностики — *бактериологический*, включающий посев клинического материала на лактозосодержащие среды и идентификацию по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам (РА с K-сыворотками и др.). Обязательна антибиограмма.

Специфическая профилактика. При хроническом и рецидивирующем урогенитальном клебсиеллезе применяют инактивированную вакцину, содержащую K. pneumoniae, в качестве иммуностимулятора.

Морганеллы (род Morganella)

Морганеллы — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Morganella. Типовой вид (единственный) — Morganella morganii. Встречаются в фекалиях человека, животных (чаще у собак и рептилий). Выделены из крови, мочевыводящих путей, ран у человека.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* с обязательной антибиограммой.

Специфическая профилактика. При хронических и рецидивирующих урогенитальных инфекциях с участием морганелл возможно применение инактивированной вакцины, содержащей M. morganii.

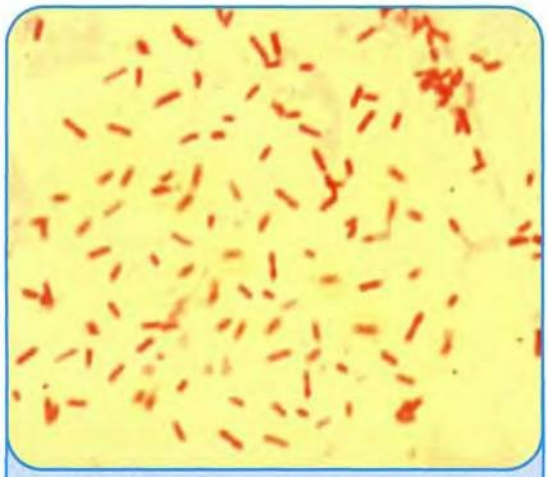


Рис. 3.43. Мазок из чистой культуры M. morganii. Окраска по Граму.
Морганеллы — прямые грамотрицательные палочки (0,6 х 1–1,7 мкм). Подвижны (перитрихи). Роения нет. Факультативные анаэробы

Протеи (род Proteus)

Протеи — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Proteus. Род состоит из 4 видов: P. mirabilis, P. myofaciens, P. penneri, P. vulgaris. Типовой вид — P. vulgaris. Распространены в почве, сточных водах, навозе. Встречаются в кишечнике человека и животных. Вызывают: 1) гнойно-воспалительные заболевания мочеполового тракта, сепсис, гнойные поражения ран и ожогов, остеомиелит, менингит и др.; 2) пищевые токсикоинфекции. Чаще вызывают заболевания у человека — P. mirabilis, P. vulgaris.

Факторы вирулентности P. mirabilis: эндотоксин, пили, гемолизины, уреаза (расщепляет мочевину на CO_2 и NH_3: защелачивание мочи способствует образованию почечных камней и токсично для уроэпителия).

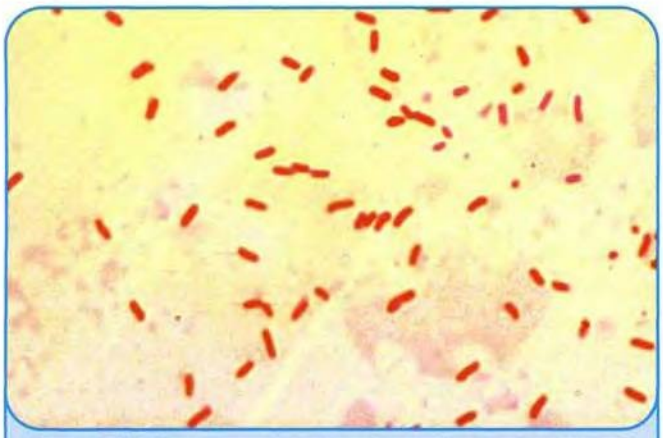


Рис. 3.44. Чистая культура P. vulgaris. Окраска по Граму.
Протеи — прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,4–0,8 х 1–3 мкм). Подвижны (перитрихи). Многие роятся, образуя ползучие колонии с отростками. Факультативные анаэробы. Имеют О-, Н-антигены. Внутри видов штаммы различаются по антигенным свойствам (серовары) и по отношению к фагам (фаговары), что имеет эпидемиологическое значение. Протеи выделяют бактериоцины (явление бактериоциногении). Клинические штаммы часто отличаются полирезистентностью

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*, включающий посев на лактозосодержащие дифференциальные среды, выявление феномена «роения». Проводится идентификация по биохимическим, а также антигенным свойствам в РА с О-и Н-сыворотками.

Цитробактеры (род Citrobacter)

Цитробактеры — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Citrobacter. Род включает более 10 видов, из которых C. amalonaticus, C. amalonaticus BG1, C. diversus, C. freundii имеют большее значение в патологии человека. Типовой вид — C. freundii. Обитают в почве, сточных водах и других объектах внешней среды, а также в испражнениях здоровых и больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ) людей. Вызывают внутрибольничные инфекции у больных со сниженным иммунитетом: поражение желче- и мочевыводящих путей, отиты и остеомиелиты. Наблюдают бактериемии, эндокардиты и поражения дыхательных путей. C. diversus — один из возбудителей менингита и абсцесса ЦНС.

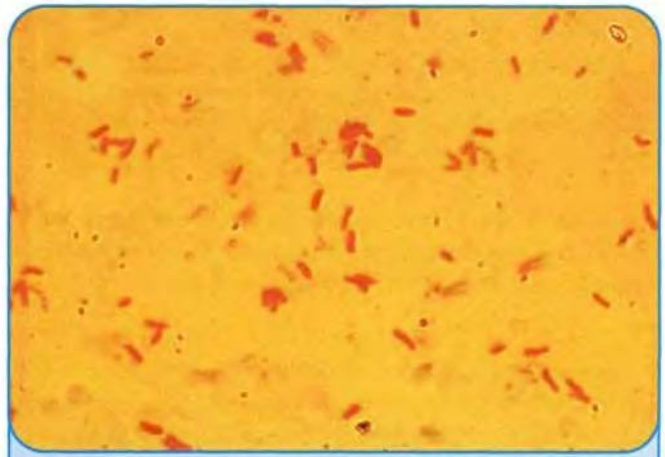


Рис. 3.45. Мазок из чистой культуры C. freundii. Окраска по Граму.
Цитробактеры — прямые палочки (1,0 х 2,0–6,0 мкм), грамотрицательны, подвижны (перитрихи). Располагаются одиночно или парами. Спор и капсул не образуют. Факультативные анаэробы. Имеют О-, Н-, К-антигены. По антигенной структуре близки к сальмонеллам. Выделяют более 40 О-серогрупп, более 90 Н-антигенов. Основные факторы вирулентности: пили, поверхностный белок адгезин, эндотоксин. Цитробактеры устойчивы ко многим антибиотикам

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* — выделение и идентификация возбудителя.

Эдвардсиеллы (род Edwardsiella)

Эдвардсиеллы — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Edwardsiella. Род состоит из 4 видов: E. hoshinae, E. ictaluri, E. tarda, E. tarda1. Типовой вид — E. tarda. Встречаются в кишечнике холоднокровных животных, в пресных и морских водоемах. Выделены от больных с диареей.

Эдвардсиеллы — прямые грамотрицательные палочки размером 1 х 2–3 мкм. Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Идентифицировано 18 сероваров.

Энтеробактеры (род Enterobacter)

Энтеробактеры — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Enterobacter. Род состоит из 2 групп: 1) группа, имеющая наибольшее медицинское значение — E. cloacae, E. sakazakii, E. agglomerans, E. gergoviae; 2) другие виды — E. aerogenes, E. amnigenus1, E. amnigenus2, E. asburiae, E. dissolvens, E. hormaechei, E. intermedius, E. nimipressuralis, E. taylorae, E. cancerogenus. Типовой вид E. cloacae. Широко распространены в природе: в воде, почве, пищевых продуктах, в сточных водах, на растениях, в фекалиях человека и животных. Вызывают кишечные, респираторные, урогенитальные, гнойно-воспалительные заболевания, иногда септицемию и менингит.

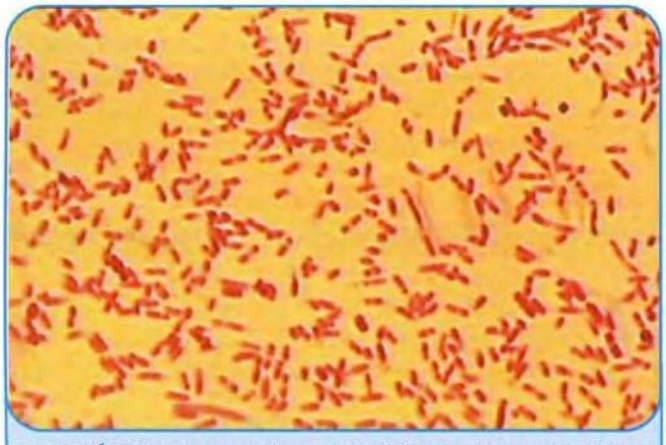


Рис. 3.46. Мазок из чистой культуры E. cloacae. Окраска по Граму. Энтеробактеры — прямые грамотрицательные палочки размером (0,5–1,0 х 1,0–3,0 мкм), располагающиеся поодиночно, парами, иногда — короткими цепочками. Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*.

Эрвинии (род Erwinia)

Эрвинии — бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Erwinia. Род содержит более 30 видов. Типовой вид — Erwinia amylovora. Эрвинии — прямые грамотрицательные палочки размером 0,5–1,0 х 1,0–3,0 мкм, располагающиеся поодиночно, парами, иногда — короткими цепочками. Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Обитают на растениях в качестве сапрофитов и могут быть фитопатогенами. Некоторые виды условно-патогенны для человека. У человека заболевания вызывают редко.

Гафнии (род Hafnia)

Гафнии — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Hafnia. Типовой вид (единственный) — Hafnia alvei. Гафнии — прямые грамотрицательные палочки размером 1,0х2,0–5,0 мкм. Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Встречаются в фекалиях человека и животных, включая птиц, в сточных водах, почве, воде, молочных продуктах. У больных со сниженным иммунитетом вызывают кишечные инфекции, уроинфекции, пневмонию, сепсис.

Клюйверы (род Kluyvera)

Клюйверы — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Kluyvera. Род состоит из 4 видов: K. ascorbata, K. cryocrescens, K. cochleae, K. georgiana. Типовой вид — K. ascorbata. Обитают в сточных водах, почве, воде, различных пищевых продуктах. Заболевания вызывают редко. Выделяются из патологического материала от человека, преимущественно из дыхательных, мочевыводящих путей, из фекалий, крови.

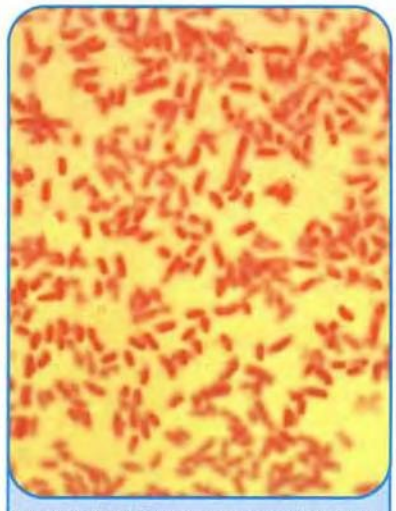


Рис. 3.47. Мазок из чистой культуры K. ascorbata. Окраска по Граму. Бактерии рода Kluyvera представляют собой прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,5–0,7 х 2,0–3,0 мкм). Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы

Провиденции (род Providencia)

Провиденции — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Providencia. Род состоит из P. alcallifaciens (типовой вид), P. heimbachae, P. rettgeri, P. rustigianii, P. stuartii. Широко распространены в природе: в воде, почве, пищевых продуктах, в сточных водах, на растениях, в фекалиях животных. Вызывают кишечные, респираторные, урогенитальные гнойно-воспалительные заболевания.

Провиденции — прямые грамотрицательные палочки размером 0,6–0,8 x 1,5–2,5 мкм. Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Выделены из фекалий человека при диареях, из мочи — при урогенитальных инфекциях, из ран, при бактериемиях. Трудно дифференцируются от представителей родов Proteus и Morganella.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод*: выделенную культуру идентифицируют по ферментативным свойствам, дифференцируя главным образом от представителей родов Proteus и Morganella.

Серрации (род Serratia)

Серрации — условно-патогенные бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Serratia. Род состоит из 11 видов: S. entomophila, S. ficaria, S. fonticola, S. grimesii, S. quefaciens, S. marcescens (типовой вид), S. odorifera, S. plymuthica, S. protemaculans, S. quinovorans, S. rubidaea. Обитают в почве, воде, различных пищевых продуктах и препаратах, включая лекарственные, в желудочно-кишечном тракте грызунов и насекомых. Чаще заболевания у человека вызывает S. marcescens. Серрации вызывают пищевые токсикоинфекции, сепсис, пневмонию и поражение мочевыводящих путей.

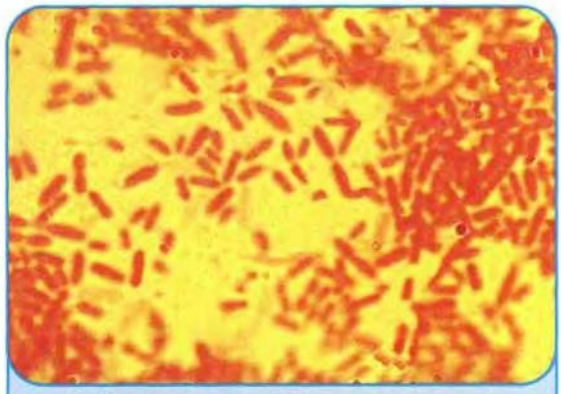


Рис. 3.48. Мазок из чистой культуры S.marcescens. Окраска по Граму (препарат О. А. Морозовой). Серрации — прямые палочки (0,5–0,8 x 0,9–2,0 мкм), грамотрицательны, подвижны (перитрихи). Имеют О-, Н-антигены. Факультативные анаэробы. Образуют пигмент красного цвета — продигиозан. Устойчивы ко многим антибиотикам. Факторы патогенности: пили, гемолизин, цитотоксин, протеазы.

Микробиологическая диагностика. Выбор материала зависит от локализации процесса. Основной метод диагностики — *бактериологический*. Обязательна антибиограмма.

Сальмонеллы (род Salmonella)

Сальмонеллы — бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Salmonella. Род представлен 2 видами: S. enterica и S. bongori. Вид Salmonella enterica состоит из 6 подвидов (subspecies): «Salmonella enterica subsp. arizonae», «Salmonella enterica subsp. diarizonae», «Salmonella enterica subsp. enterica», «Salmonella enterica subsp. houtenae», «Salmonella enterica subsp. indica», «Salmonella enterica subsp. salamae». Подвиды включают около 2500 сероваров (серотипов) сальмонелл. Сокращенное название серовара пишется с заглавной буквы, например: S. typhi (вместо — «Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhi»).

Сальмонеллы — возбудители заболеваний человека и животных. Механизм передачи — фекально-оральный. У человека они вызывают *брюшной тиф* (S. typhi), *паратифы* (S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. paratyphi C), *сальмонеллезы* (S. Enteritidis и др.), *септицемию*. Чаще используют старые видовые названия сальмонелл (S. typhi и др.) на основе классификации их антигенной структуры, которую предложили в 1934 г. Ф. Кауфман и П. Уайт. S. bongori включает 10 сероваров, которые редко встречаются.

Сальмонеллы — прямые грамотрицательные палочки (0,7–1,5 x 2–5 мкм). Подвижны (перитрихи). Факультативные анаэробы. Основные антигены: О- и Н-антигены. Серовары сальмонелл, имеющие общий компонент О-антигена, объединены в одну группу. Таких групп по Кауфману—Уайту насчитывается около 70. Н-антиген имеет 2 фазы: первая фаза — специфическая и вторая — неспецифическая. Некоторые представители имеют Vi-антиген.

Возбудитель брюшного тифа (Salmonella typhi)

Salmonella typhi — вид (точнее серовар) бактерий, относящийся к семейству Enterobacteriaceae, роду Salmonella. Вызывает *брюшной тиф* — антропонозную инфекцию, характеризую-



Рис. 3.49. Мазок из чистой культуры S. typhi. Окраска по Граму.
S. typhi — прямые с закругленными концами грамотрицательные палочки (0,7–1,5 x 2–5мкм). Подвижны (перитрихи). Имеют микрокапсулу. Факультативные анаэробы. Имеют О-, Н-, Vi-антигены. Внутри вида выделяют фаговары A, B, C. Факторы вирулентности: эндотоксин, каталаза, супероксиддисмутаза, белки наружной мембраны, микрокапсула

щуюся язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, бактериемией, интоксикацией, розеолезной сыпью, увеличением печени и селезенки. Предложено новое название возбудителя брюшного тифа на основе молекулярно-генетических данных — S. enterica серовар typhi, или S. серовар typhi. Основной механизм заражения — фекально-оральный. Пути передачи — водный, пищевой, редко — контактный.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики — *бактериологический*: посев и выделение S. typhi из крови (гемокультура), фекалий (копрокультура), мочи (уринокультура), желчи, костного мозга. РИФ для обнаружения антигена возбудителя в биологических жидкостях. *Серологический метод* обнаружения О- и Н- антител в РПГА. Бактерионосителей выявляют по обнаружению Vi-антител в сыворотке крови с помощью РПГА и положительному результату бактериологического выделения возбудителя. Для внутривидовой идентификации применяют фаготипирование.

Специфическая профилактика. Существует брюшнотифозная химическая и брюшнотифозная спиртовая вакцина, обогащенная Vi-антигеном. Для экстренной профилактики брюшного тифа возможно использование брюшнотифозного бактериофага.

Возбудители паратифов

Salmonella paratyphi A, Salmonella paratyphi B (schottmuelleri), Salmonella paratyphi C (hirschfeldii) — бактерии, относящиеся к сем. Enterobacteriaceae, роду Salmonella; вызывают соответственно *паратифы* А, В и С — острые инфекционные заболевания человека из группы острых кишечных инфекций, напоминающие брюшной тиф по клинике, патогенезу, эпидемиологии и диагностике. Паратиф А — антропоноз, возбудители паратифов В и С выделены от некоторых животных и птиц. Механизм заражения — фекально-оральный. Возбудители близки к S. typhi по основным свойствам; отличаются от него способностью ферментировать углеводы с образованием кислоты и газа и антигенной структурой.

Возбудители сальмонеллезов (S. enteritidis, S. typhimurium S. choleraesuis и др.)

Сальмонеллезы — заболевания людей и животных, вызванные бактериями рода Salmonella, семейства Enterobacteriaceae.

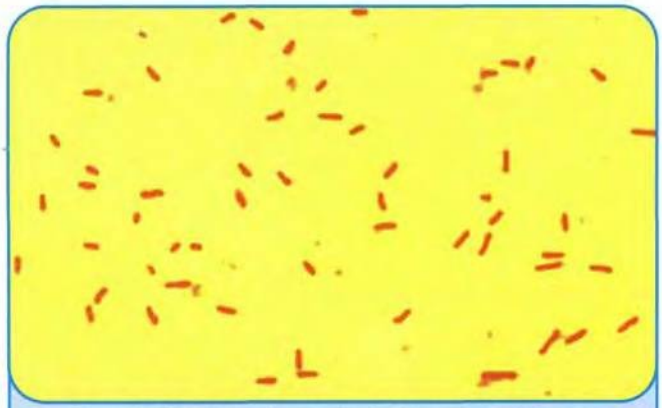


Рис. 3.50. Мазок S. enteritidis. Окраска по Граму

Однако под термином *сальмонеллезы* чаще всего имеют в виду острые кишечные инфекции человека (гастроэнтериты), вызванные сальмонеллами, исключая сальмонеллы брюшного типа и паратифа А. Сальмонеллезный гастроэнтерит может быть вызван многочисленными видами (по новой номенклатуре серовары или серотипы) рода. Но наиболее часто сальмонеллезы вызываются S. enteritidis, (рис. 3.50) S. typhimurium, S. choleraesuis и другими сальмонеллами. Основной источник болезни — домашние животные (свиньи, крупный и мелкий рогатый скот и др.) и птицы (куры, гуси, утки и др.). Механизм заражения — фекально-оральный. Основной путь передачи — пищевой: факторами передачи являются яйца птиц, мясо животных и птиц.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод*: материал для исследования — рвотные массы, фекалии, промывные воды желудка. При идентификации выделенных культур необходим широкий набор диагностических О- и Н-сывороток. Вспомогательное значение имеет *серологический метод* диагностики.

Возбудители дизентерии — шигеллы (род Shigella)

Шигеллы — бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Shigella. Название рода связано с именем японского исследователя К. Шиги, одним из первых (1898 г.) открывшего возбудителя дизентерии. Род состоит из 4-х видов: S. dysenteriae (типовой вид), S. flexneri, S. boydii, S. sonnei, которые вызывают бактериальную *дизентерию* (шигеллез) — антропонозную кишечную инфекционную болезнь с преимущественным поражением толстой кишки. Шигеллы размножаются в клетках слизистой оболочки толстой кишки. Механизм заражения — фекально-оральный.

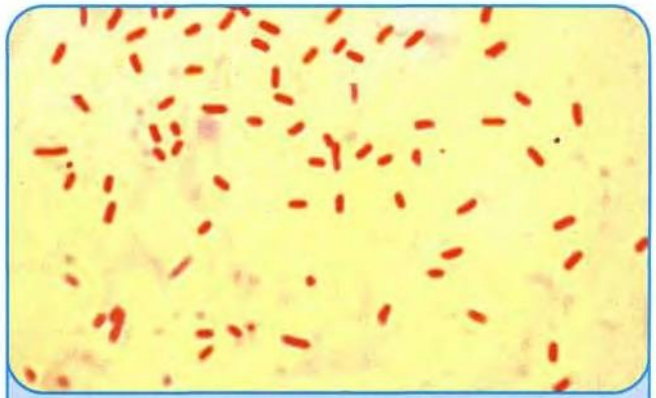


Рис. 3.51. Мазок из чистой культуры S. flexneri. Окраска по Граму

Шигеллы — прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,7–1,0 х 1–3 мкм). Неподвижны (не имеют жгутиков). Факультативные анаэробы. По О-антигенам выделяют 45 сероваров внутри видов S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii. У некоторых шигелл обнаруживают К-антиген. Вирулентность связана с плазмидой инвазии, которая имеется у всех шигелл. Плазмида детерминирует синтез Ipa BCD-инвазинов (invasion plasmide antigen) — белков, входящих в состав наружной мембраны

Таблица 3.10. Факторы вирулентности **шигелл**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Ipa BCD-инвазины	Ipa (invasion plasmide antigen)-инвазины — белки наружной мембраны бактерий, которые прикрепляются к апикальной мембране М-клеток; вызывают апоптоз фагоцитов, лизис мембран клеток, обеспечивая внутри- и межклеточное распространение шигелл
Экзотоксин (шигатоксин)	Вызывает повреждение эндотелия, поражение почек с гемолитическим уремическим синдромом, нарушения водно-солевого обмена и ЦНС
Эндотоксин	Общая интоксикация, усиление перистальтики кишечника

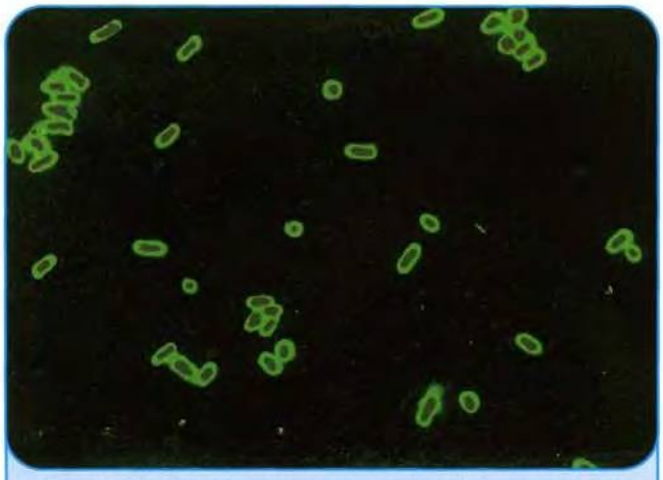


Рис. 3.52. Мазок из чистой культуры S. flexneri. РИФ

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* (с посевом на лактозосодержащие дифференциальные среды), позволяющий идентифицировать вид, проводить внутривидовую идентификацию (определить серовар), определять его чувствительность к антибиотикам. При затяжном течении дизентерии можно использовать *серологический метод* (РПГА).

Иерсинии (род Yersinia)

Иерсинии — бактерии, относящиеся к семейству Enterobacteriaceae, роду Yersinia, включающему виды Y. aldovae, Y. bercovieri, Y. enterocolitica, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. mollaretii, Y. pestis, Y. pseudotuberculosis, Y. rohdei, Y. ruckeri. Типовой вид — Y pestis. Иерсинии —возбудители зоонозных инфекций, передающиеся от животных к человеку и непередающиеся, как правило, от человека к человеку (за исключением возбудителя чумы). Наибольшую роль в патологии человека играют энтеропатогенные иерсинии Y. enterocolitica (возбудитель кишечного иерсиниоза), Y. pseudotuberculosis (возбудитель псевдотуберкулеза) и Y. pestis (возбудитель чумы). Все 3 вида имеют плазмиду, несущую гены вирулентности. Остальные виды изредка могут вызывать оппортунистические инфекции у человека. Чувствительны к тетрациклинам, хлорамфениколу, аминогликозидам, сульфонамидам, налидиксовой кислоте. Устойчивы к эритромицину и новобиоцину.

Иерсинии — прямые грамотрицательные палочки, иногда имеют сферическую форму (0,5–0,8 х 1–3мкм). Подвижны при температуре ниже 30 °С (перитрихи), кроме Y. pestis, которые всегда неподвижны. Спор не образуют, могут иметь нежную капсулу. Факультативные анаэробы. Психрофилы (оптимум роста иерсиний 28 °С).

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод* (предварительная диагностика). *Бактериологический метод. Серологический метод* — РПГА, ИФА. *Биологический метод. Молекулярно-генетический метод* (ПЦР, гибридизация). *Ускоренная диагностика* — РИФ, ПЦР, ИФА.

Возбудитель чумы (Yersinia pestis)

Yersinia pestis — вид бактерий семейства Enterobacteriaceae, рода Yersinia. Вызывает *чуму* — острую зооантропонозную природно-очаговую инфекцию. Чума характеризуется тяжелым течением с сильной интоксикацией, лихорадкой, поражением кожи, лимфатических узлов, легких и других органов, высокой летальностью. Относится к особо

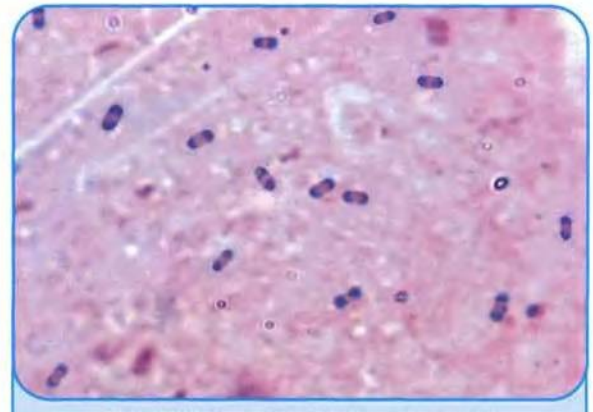


Рис. 3.53. Y. pestis. Мазок из пунктата лимфатического узла. Окраска метиленовым синим

Таблица 3.11. Факторы вирулентности **патогенных иерсиний**

Детерминанты вирулентности	Биологический эффект
Ген адгезии (yadA)	Адгезия (прикрепление)
Ген (yop)	Цитотоксичность, ингибирование миграции и активности фагоцитов, агрегации тромбоцитов

опасным, конвенционным (карантинным) болезням. Источником чумы являются около 250 видов диких животных, основное значение среди которых имеют грызуны (суслики, сурки, полевки, крысы и др.). Пути передачи — контактный, алиментарный, воздушно-пылевой, воздушно-капельный. От животных к человеку возбудитель чаще передается через укусы блох, в которых размножился возбудитель. Антропонозные очаги формируются вокруг больного легочной формой чумы.

Y. pestis — грамотрицательные палочки овоидной формы (0,5 х 1,75 мкм) с биполярной окраской. Неподвижны. Могут иметь нежную капсулу. Факультативные анаэробы. Психрофилы (оптимум роста иерсиний 28 °С), хотя микробы могут расти в пределах 2–40 °С. Ферментативная активность высокая. Возбудитель имеет липополисахаридный О-антиген /эндотоксин и белково-полисахаридные капсульные антигены, в том числе V-, W- и F1-антигены, с которыми связана вирулентность бактерий. Другие факторы вирулентности — F2-фракция (мышиный токсин), плазмокоагулаза, фибринолизин, капсула, внеклеточная аденилатциклаза. Y. pestis проявляет высокую цитотоксическую, антифагоцитарную и адгезивную активность, кодируемую плазмидными генами.

Микробиологический диагноз. Исследуются пунктаты бубонов, мокрота, кровь, моча, кал и др.: РИФ, ИФА, ПЦР (ускоренные методы); проводится бактериоскопия, выделение чистой культуры и ее идентификация, биологическая проба на животных. *Серологический метод*: РПГА, ИФА, РН. Диагностику проводят в специальных лабораториях особо опасных инфекций.

Специфическая профилактика: живая вакцина (EV-штамм) для накожного, подкожного применения, а также таблетированная пероральная вакцина.

Возбудитель кишечного иерсиниоза (Yersinia enterocolitica)

Yersinia enterocolitica — вид бактерий семейства Enterobacteriaceae, рода Yersinia. Вызывают *кишечный иерсиниоз*, характеризующийся поражением тонкого и толстого кишечника и развитием гастроэнтерита и мезентериального лимфаденита. Резервуар возбудителя— почва, вода, инфицированные через них растения, поэтому заболевание относят к сапронозным инфекциям. С водой и растениями иерсинии распространяются среди животных (крысы, мыши, сельскохозяйственные животные и птицы). Популяция иерсиний поддерживается инфузориями Tetrahymena pyriformis. Основные пути передачи — водный и алиментарный: через воду, молоко и овощи. Y. enterocolitica в отличие от Y. pseudotuberculosis может передаваться от человека к человеку, являясь иногда причиной внутрибольничной инфекции.

Y. enterocolitica — полиморфные, грамотрицательные бактерии: либо палочки с закругленными концами, либо овоидные палочки с биполярным окрашиванием. Подвижны при 30 °С, при 37 °С подвижность утрачивается. Обладают О- и Н-антигенами. По О-антигену различают более 30 сероваров: от больных чаще выделяют 03, 05, 08, 09. Факультативные анаэробы. Психрофилы. Факторы вирулентности: эндотоксин, цитотоксин и энтеротоксин, вызывающие воспаление в стенке кишечника и диарею.



Рис. 3.54 Мазок из чистой культуры Y. enterocolitica. Окраска по Граму

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — фекалии, моча, кровь, цереброспинальная жидкость, удаленный аппендикс. Методы диагностики: *бактериологический* (основной), *серологический* — РПГА, ИФА.

Возбудитель псевдотуберкулеза (Yersinia pseudotuberculosis)

Yersinia pseudotuberculosis — вид бактерий семейства Enterobacteriaceae, рода Yersinia. Вызывают *псевдотуберкулез*, характеризующийся мезентериальным лимфаденитом, хронической диареей, тяжелой септицемией, затяжным течением, аллергизацией организма. Резервуар возбудителя —

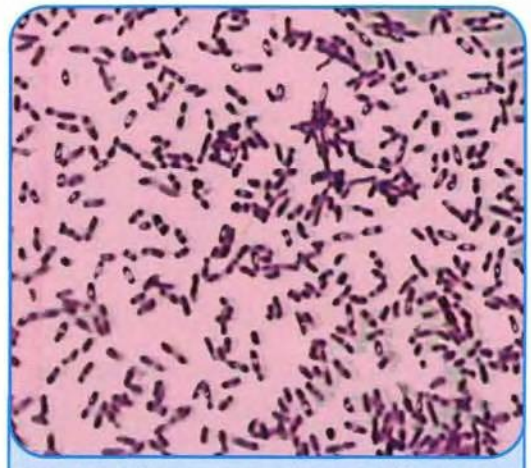


Рис. 3.55. Мазок из чистой культуры Y. pseudotuberculosis. Окраска метиленовым синим.
Y. pseudotuberculosis — грамотрицательны с биполярным окрашиванием. Образуют капсулу. Подвижны при 30 °С. Обладают Н-антигеном, а также О-антигеном, на основании которого подразделяются на 8 сероваров. Факультативные анаэробы. Психрофилы. Факторы вирулентности: эндотоксин, цитотоксин и энтеротоксин

грызуны, животные и птицы, выделяющие микробов с испражнениями и мочой, а также вода, почва, в которых накапливается возбудитель. Человек заражается в основном алиментарно: через воду, овощи и фрукты, загрязненные испражнениями и мочой. Y. pseudotuberculosis от человека к человеку не передается.

Микробиологическая диагностика. Исследуют испражнения, желчь, суставную жидкость, кровь. Методы диагностики: *бактериологический, серологический* — РПГА, РА, ИФА.

Вибрионы (род Vibrio)

Вибрионы — бактерии, относящиеся к семейству Vibrionaceae, роду Vibrio, включающему около 40 видов. Прямые или изогнутые палочки (0,5–0,8 x 1,4–2,4 мкм). Подвижны. Подвижность обеспечена одним или несколькими жгутиками, расположенными полярно (моно- или лофотрихи). Вибрионы распространены в пресных и соленых водоемах, вегетируя в организме гидробионтов (моллюсков и ракообразных). Типовой вид рода — Vibrio cholerae (возбудитель холеры). Кроме возбудителя холеры наибольшее значение в патологии человека имеют около 10 видов вибрионов, в частности V. parahaemolyticus и V. vulnificus.

V. parahaemolyticus — галофильный вибрион, относящийся к роду Vibrio, семейству Vibrionaceae. Вызывает острые диареи, редко — раневые инфекции, инфекции глаза и уха. Заражение происходит при употреблении в пищу морских продуктов (устрицы, крабы, креветки и т.д.), приготовленных с нарушением технологии (недостаточная термическая обработка). Вырабатывает энтеротоксин, сходный с экзотоксином возбудителя холеры. Устойчив к высоким концентрациям NaCl. Встречается в странах Юго-Восточной Азии, в Африке, Латинской Америке.

V. vulnificus — вибрион, относящийся к роду Vibrio, семейству Vibrionaceae. Среди патогенных вибрионов V. vulnificus вызывает наиболее тяжелые заболевания. Септицемия и раневые инфекции, вызванные этими микробами, быстро прогрессируют и часто заканчиваются фатально. Встречается в морской воде и в устьях рек. Обнаружен в устрицах, креветках, мидиях, гребешках и др. У лиц с заболеваниями печени, почек, сахарным диабетом развиваются буллезные (образование пузырей) поражения кожи. Возбудитель может проникать через кожу при купании и вызывать раневую инфекцию, похожую на газовую гангрену.

Возбудители холеры (Vibrio cholerae)

Vibrio cholerae — вид бактерий семейства Vibrionaceae, рода Vibrio. Вызывают *холеру* и другие острые кишечные инфекции. Холера характеризуется поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена (диареей, обезвоживанием) и интоксикацией. Антропоноз. Особо опасная карантинная инфекция. Механизм заражения — фекально-оральный; среди путей передачи преобладает водный, однако возможны алиментарный и контактно-бытовой пути.

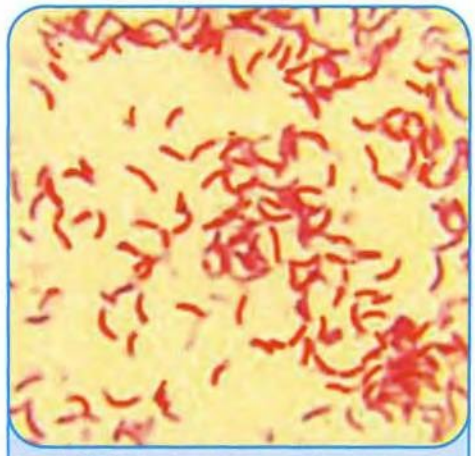


Рис. 3.56. Чистая культура V. cholerae. Окраска по Граму.
Вибрионы (от лат. vibrio — вибрировать) — прямые или изогнутые грамотрицательные палочки (0,3–1,3 x 1,4–5 мкм). Подвижны (монотрихи). Факультативные анаэробы. Оптимум роста при pH 8,5–9,0

Имеют О- и Н-антигены. По О-антигену различают более 150 серогрупп V. cholerae. Собственно возбудитель холеры относится к серогруппам 01 и 0139; другие серогруппы вида не являются возбудителями холеры, но вызывают острые кишечные инфекции. Н-антиген является общим для рода Vibrio.

Возбудители холеры V. cholerae разделяются на два биовара (биотипа): cholerae и eltor. Каждый биовар по антигенным

Таблица 3.12. Виды рода **Vibrio**, имеющие медицинское значение (кроме **V. cholerae**)

Вид	Источник инфекции	Клинические проявления
V. parahaemolyticus	Морская вода, морские продукты	Гастроэнтерит, раневая инфекция, бактериемия
V. vulnificus	Морская вода, морские продукты	Бактериемия, целлюлиты, васкулит
V. alginalyticus	Морская вода	Раневые инфекции, отиты
V. hollisae	Морская вода, морские продукты	Гастроэнтерит, раневые инфекции, бактериемия
V. fluvialis	Морская вода	Гастроэнтерит, раневые инфекции, бактериемия
V. damsela	Морская вода	Раневые инфекции
V. furnissii	Неизвестен	Гастроэнтерит
V. metschnikovii	Пресная и солоноватая вода, морские продукты	Бактериемия, раневые инфекции
V. cincinnatiensis	Неизвестен	Бактериемия, менингит
V. mimicus	Морская вода, морские продукты	Гастроэнтерит, диарея

Таблица 3.13. Факторы вирулентности **Vibrio cholerae**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Экзотоксин (холероген)	Нарушение водно-солевого обмена, цитотоксическое действие, вызывающее гибель эпителия тонкой кишки
Эндотоксин	Угнетение фагоцитоза, понижение кровяного давления; инфекционно-токсические явления
Пили	Адгезия к клеткам слизистой
Фибринолизин, гиалуронидаза	Ферменты агрессии

свойствам разделяется на серовары Огава, Инаба, Гикошима, что имеет эпидемиологическое значение. Холерный вибрион неустойчив к нагреванию, действию солнечных лучей, дезинфицирующих веществ. Чувствителен к кислотам.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — фекалии, рвотные массы, пищевые продукты, вода. Методы диагностики: *бактериоскопический* (ориентировочный), *бактериологический* (основной), включающий посев на щелочные среды. Для экспресс-диагностики холеры используют РИФ, ИФА, ПЦР.

Специфическая профилактика: холерная вакцина (холероген-анатоксин + О-антиген).

Пастереллы (род Pasteurella)

Пастереллы — бактерии семейства Pasteurellaceae, рода Pasteurella, который включает следующие виды: P. betti, P. caballi, P. dagmatis, P. stamatis, P. multocida (типовой вид). Вызывают гнойно-воспалительные процессы (табл. 3.14).

Табл. 3.14. Пастереллы, имеющие медицинское значение

Виды	Болезнь, ассоциация с патологией
P. multocida	Укушенная рана, хроническая легочная патология, бактериемия, менингит
P. betti	Оппортунистические инфекции (абсцесс, укушенная рана, урогенитальная инфекция, бактериемия)
P. caballi	Раневые инфекции
P. dagmatis, P. stamatis	Укушенная рана

P. multocida — возбудитель геморрагической септицемии крупного рогатого скота, холеры птиц и пневмонии сельскохозяйственных животных.

Бактерии имеют овальную или палочковидную форму, размером 0,3–1,0 x 1,0–2,0 мкм. Часто окрашиваются биполярно. Грамотрицательны. Неподвижны. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод* (ориентировочный). *Бактериологический метод.* Требуется особая биохимическая дифференциация из-за родства пастерелл с актинобациллами и гемофилами.

Актинобациллы (род Actinobacillus)

Актинобациллы — условно-патогенные бактерии семейства Pasteurellaceae рода Actinobacillus, который включает следующие виды: A. actinomycetemcomitans, A. ureae, A. hominis, A. lignieresii (типовой вид).

Бактерии имеют овальную или палочковидную форму, размером 0,4 x 1,0 мкм. Содержат кокковые элементы, расположенные у полюсов палочек. Палочки располагаются одиночно, попарно, иногда — цепочкой. Грамотрицательны, окрашиваются неравномерно. Неподвижны. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод* (ориентировочный). *Бактериологический метод.* Требуется особая биохимическая дифференциация из-за родства актинобацилл с гемофилами и пастереллами.

Табл. 3.15. Актинобациллы, имеющие медицинское значение

Виды	Болезнь, ассоциация с патологией
A. actinomycetemcomitans	Эндокардит, периодонтит, укушенная рана
A. ureae	Оппортунистические инфекции (бактериемия, менингит, пневмония)
A. hominis	Оппортунистические инфекции (бактериемия, пневмония)

Таблица 3.16. Виды рода **Haemophilus** и вызываемые ими болезни

Виды	Болезни
H. influenzae	Пневмония, синусит, отит, конъюнктивит, менингит, эпиглоттит, целлюлит, бактериемия
H. ducreyi	Мягкий шанкр
H. aphrophilus	Эндокардит, оппортунистические инфекции
H. parainfluenzae	Бактериемия, эндокардит, оппортунистические инфекции
H. haemolyticus	Оппортунистические инфекции
H. parahaemolyticus	Оппортунистические инфекции
H. paraphrophilus	Оппортунистические инфекции

Гемофилы (род Haemophilus)

Гемофилы — бактерии семейства Pasteurellaceae, рода Haemophilus, который включает следующие виды: H. agni, H. aphrophilus, H. ducrey, H. haemoglobinophilus, H. haemolyticus, H. influenzae (типовой вид), H. paracuniculis, H. paragallinarum, H. parahaemolyticus, H. parainfluenzae, H. paraphrophilus, H. parasuis. Некоторые виды входят в состав нормальной микрофлоры организма человека, другие — вызывают тяжелые инфекции. Из организма человека можно выделить 8 видов гемофилов, 2 из них — H. influenzae и H. ducrey — основные патогены.

Гемофилы — мелкие, овальные коккобацилярные или палочковидные грамотрицательные бактерии, неподвижны, размерами менее чем 1 мкм в поперечнике и вариабельны по длине. Многие бактерии образуют полисахаридную капсулу. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. Микроскопический метод. *Бактериологический метод* (гемофилы требуют специальных добавок в питательные среды в виде крови или ее производных). Выявление антигена в исследуемом материале с помощью РИФ.

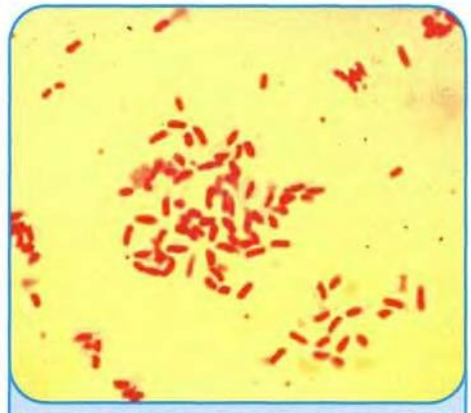


Рис. 3.57. Мазок из чистой культуры H. influenzae. Окраска по Граму. Грамотрицательные палочки (0,3–0,4 х 1–1,5 мкм), иногда — мелкие кокковидные и плеоморфные, иногда — в форме нитей. Неподвижны. Имеют пили. Некоторые штаммы образуют капсулы. Факультативные анаэробы. Нуждаются в факторах роста X (гематин) и V (никотинамид аденин динуклеотид), поэтому растут на среде со свежей кровью (род Haemophilus, от греч. haima — кровь, philos — любить)

Палочка инфлюэнцы (Haemophilus influenzae)

Haemophilus influenzae (палочка Афанасьева—Пфейффера) — условно-патогенные бактерии семейства Pasteurellaceae, рода Haemophilus. Они обитают как комменсалы на слизистых оболочках человека, в большинстве случаев в носоглотке. Вызывают пневмонию, менингит, синуситы, отиты, конъюнктивит, целлюлит, бактериемию, эндокардит, остеомиелит, перитонит, воспаление языка и др. Наиболее восприимчивы к возбудителю дети в возрасте от 3 мес. до 6 лет. Основные пути передачи — воздушно-капельный и контактный. H. influenzae — типовой вид рода. Описаны 9 биотипов (I—VIII и aegyptius) и по капсульным углеводным антигенам — 6 серотипов (a—f). Наиболее частый возбудитель заболеваний — H. influenzae серотип b.

Факторы вирулентности: IgA-протеаза, полисахаридная капсула, ингибирующая фагоцитоз; пили и другие адгезины, отвечающие за прикрепление к эпителиальным клеткам; липополисахарид и гликопептид, повреждающие реснички и поверхность эпителия.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: окраска мазков из зева по Граму. Основной метод — *бактериологический*: посев на кровяной, шоколадный агар. Внутривидовая идентификация проводится с помощью диагностических типовых сывороток и молекулярно-генетическими методами. Капсульный антиген полирибитолфосфат в спинномозговой жидкости и моче выявляется в обратной пассивной латекс-агглютинации (агглютинация латексных частиц, покрытых специфическими антителами).

Специфическая профилактика. Применяются вакцины из капсульных очищенных антигенов (полирибитол фосфат) против H. influenzae серотип b.

Возбудитель мягкого шанкра, или шанкроида (Haemophilus ducreyi)

Haemophilus ducreyi — вид бактерий семейства Pasteurellaceae, рода Haemophilus. Вызывает *мягкий шанкр, или шанкроид* — острое венерическое инфекционное заболевание с множественными болезненными язвами половых органов и воспалением регионарных лимфатических узлов. H. ducreyi — грамотрицательные палочки овоидной формы, расположенные парами или группами. Неподвижны. Капсул не образуют. Факультативные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод* — бактериоскопия отделяемого язвы с окраской по Граму или метиленовым синим. ИФА, ПЦР с материалом от больного. *Бактериологический метод* (редко).

Калимматобактерии (род Calymmatobacterium)

Калимматобактерии — бактерии рода Calymmatobacterium, состоящего из одного вида — Calymmatobacterium granulomatis. Вызывают *донованоз* (пятая венерическая болезнь, венерическая гранулема, тропическая язвенная гранулема, паховая гранулема): развивается длительное грануломатозное поражение гениталий и паховой области, образуются язвы. Встречаются главным образом в тропических и субтропических странах. Передаются половым, реже — бытовым путем.

C. granulomatis — грамотрицательные плеоморфные палочки (0,5–1,5 x 1,0–2,0 мкм) с закругленными концами. Имеют капсулу. Неподвижны. Трудно культивируются.

Микробиологическая диагностика. В мазках из пораженных участков кожи, окрашенных по Романовскому—Гимзе или по Райту, выявляют мононуклеарные фагоциты, содержащие характерные внутриклеточные бактерии с толстой капсулой (так называемые тельца Донована).

Эйкенеллы (род Eikenella)

Эйкенеллы — условно-патогенные палочковидные неподвижные грамотрицательные бактерии рода Eikenella. Типовой вид — E. corrodens. Размеры бактерий 0,3–0,4 x 1,5–4 мкм. Факультативные анаэробы. Требовательны к питательным средам. Обитают в полости рта и кишечнике человека. Выделяют из ран, при абсцессах головы, шеи, органов брюшной полости, реже при сепсисе, эндокардите, пневмонии и др.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*.

Гарднереллы (род Gardnerella)

Гарднереллы — условно-патогенные бактерии рода Gardnerella, обнаруживающиеся как часть нормальной вагинальной микрофлоры у 70 % здоровых женщин. Количество гарднерелл значительно возрастает у женщин с бактериальным вагинозом и неспецифическим вагинитом. Окончательная роль гарднерелл при этих заболеваниях неясна, однако большинство исследователей рассматривает их как один из показателей вагиноза. Возможна передача бактерий при половых контактах. Типовой вид — Gardnerella vaginalis.

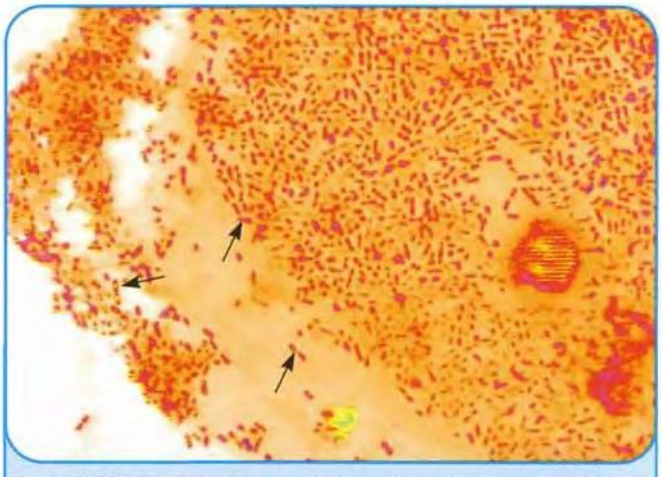


Рис. 3.58. Мазок вагинального содержимого: ключевая клетка с адгезированными гарднереллами (указано стрелками). Окраска по Граму.
Гарднереллы — грамвариабельные (грамотрицательные или грамположительные) полиморфные палочки (0,5 x 1,5–2,5 мкм). Неподвижны. Капсул не образуют. Факультативные анаэробы. Диагноз вагиноза подтверждается обнаружением «ключевых клеток» (эпителиальные клетки влагалища, покрытые грамвариабельными G. vaginalis и Mobiluncus sp.). Гарднереллы чувствительны к метронидазолу

Бордетеллы (род Bordetella)

Бордетеллы — бактерии рода Bordetella, включающего следующие виды: B. avium, B. bronchiseptica, B. hinzii, B. holmesii, B. parapertussis, B. pertussis, B. petrii, B. trematum. Типовой вид — B. pertussis, вызывает *коклюш* — острую антропонозную инфекцию, сопровождающуюся воспалением гортани, трахеи, бронхов, приступообразным спазматическим кашлем; B. parapertussis вызывает *паракоклюш* — коклюшеподобное заболевание. B. bronchiseptica может быть выделена из носоглотки собак, кошек, кроликов; у человека иногда вызывает бронхолегочную болезнь. Бордетеллы передаются аэрогенно.

Бордетеллы — мелкие кокковидные грамотрицательные палочки (0,2–0,5 x 0,5–2 мкм), биполярно окрашенные. Подвижны (перитрихи) или неподвижны. У B. pertussis жгутиков нет, а у B. parapertussis — есть. Облигатные аэробы. Имеют О-антиген, состоящий из 14 компонентов. Для бордетелл характерны общие (родовые) и специфические (видовые) антигены.

Возбудитель коклюша (Bordetella pertussis)

Bordetella pertussis (лат. *pertussis* — сильный кашель) — вид бактерий рода Bordetella; вызывают *коклюш* — острую инфекционную болезнь, характеризующуюся поражением верхних дыхательных путей, приступами спазматического кашля. Наблюдается преимущественно у детей.

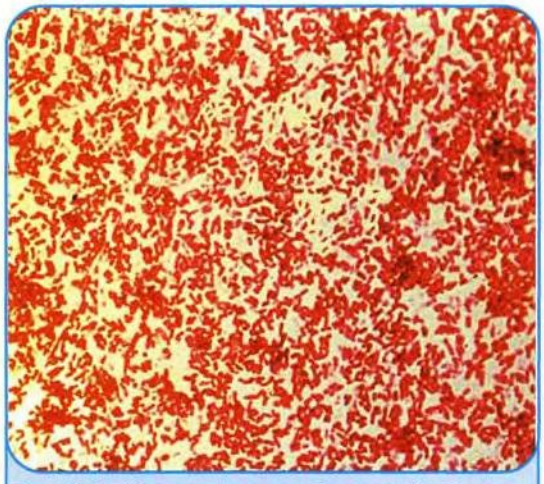


Рис. 3.59. Чистая культура B. pertussis. Окраска по Граму.
B. pertussis — мелкие кокковидные грамотрицательные палочки с закругленными концами (0,2:0,5 х 0,5:2 мкм), биполярно окрашенные. Неподвижны. Образуют микрокапсулу и пили. Облигатные аэробы. Имеют О-антиген, капсульные антигены, так называемые факторы 1–6. Видовым антигеном B. pertussis является фактор 1

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* — посев на плотные среды: среда Борде-Жангу (картофельно-глицерино-кровяной агар), на которой растут мелкие куполообразные гладкие колонии со слабой зоной гемолиза; молочный кровяной агар; казеиновоугольный агар — КУА, на котором растут мелкие серовато-кремового цвета колонии. Чистую культуру идендифицируют по морфологическим, культуральным и антигенным свойствам. Для идентификации бактерий применяют РИФ, используя антитела, меченные флюорохромом, против B. pertussis и B. parapertussis. *Серологический метод*: обнаружение IgG и IgA против филаментозного гемагглютинина и против токсина B. pertussis.

Специфическая профилактика. Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС). В ее состав входит убитая культура B. pertussis I фазы, коклюшный токсин, агглютиногены, капсульный антиген. Нормальный человеческий иммуноглобулин вводят неиммунизированным детям при контакте с больными. Разрабатывается неклеточная вакцина с меньшими побочными эффектами, содержащая анатоксин, гемагглютинин, пертактин и антиген микроворсинок.

Таблица 3.17. Факторы вирулентности **Bordetella pertussis**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Филаментозный гемагглютинин	Связывается с гликолипидами мембран клеток мерцательного эпителия дыхательных путей, а с R3 — гликопротеиновым рецептором поверхности полиморфно-ядерных лейкоцитов и инициирует фагоцитоз
Коклюшный токсин (токсин пертуссин)	S1 — субъединица пертуссина. АДФ — рибозилирует мембранный белок Gi; токсин подавляет активность фагоцитов и миграцию моноцитов. S2 — субъединица пертуссина, связывается с гликолипидом поверхности клеток респираторного тракта; S3 — субъединица пертуссина связывается с ганглиозидами поверхности фагоцитов.
Пили	Адгезия к мерцательному эпителию дыхательных путей
Пертактин	Адгезия к мерцательному эпителию дыхательных путей
Аденилатциклаза	Подавляет киллинг-активность фагоцитов и миграцию моноцитов
Дерматонекротоксин	Повреждает кожу и является летальным фактором для лабораторных животных
Трахеальный токсин	Пептидогликановый фрагмент, разрушающий реснитчатые клетки дыхательных путей; стимулирует реализацию интерлейкина-1 (лихорадка)
Эндотоксин (липополисахарид)	Активирует комплемент и стимулирует выработку цитокинов

Бруцеллы (род Brucella)

Бруцеллы — бактерии рода Brucella, включающего виды B. melitensis (типовой вид), B. abortus, B. suis и др. Вызывают *бруцеллез* — зооантропонозную инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и других систем, длительным течением. Возбудители передаются алиментарным путем (через молочные продукты, мясо) и при контакте с больными животными (овцы, козы, свиньи, крупный рогатый скот и др.). Больные люди не являются источником инфекции.



Рис. 3.60. Мазок из чистой культуры B. melitensis. Окраска по Граму

Бруцеллы — мелкие (0,5–0,7 х 0,6–1,5мкм), неподвижные, грамотрицательные кокковидные палочки (см. рис. 3.8 и 3.60).

Капсул не образуют. Строгие аэробы, некоторые штаммы нуждаются в повышенной концентрации CO_2. Медленный рост на средах (более недели). B. melitensis, B. abortus и B. suis имеют два общих поверхностных антигена: A и M. B.melitensis содержит больше M-антигена, B. abortus и B. suis — больше A-антигена. Наиболее вирулентным для человека является B. melitensis. На основании молекулярно-генетических методов идентификации появились данные, что существует один вид возбудителя бруцеллеза — B. melitensis, а остальные виды являются биоварами. Являются внутриклеточными паразитами ретикулоэндотелиальной системы; выделяют низкомолекулярные продукты, ингибирующие слияние фагосомы и лизосом клетки.

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод*: реакции агглютинации Райта, Хеддльсона, РНГА, ИФА и др. *Бактериологический метод* в специальных лабораториях: выделение гемо- и миелокультуры. Brucella abortus выращивают в атмосфере CO_2. *Кожно-аллергическая проба Бюрне. Молекулярно-генетический метод*: ДНК-ДНК-гибридизация.

Специфическая профилактика. Живая бруцеллезная вакцина — вакцинный штамм B. abortus 19-BA; по эпидемиологическим показаниям.

Таблица 3.18. Факторы вирулентности **бруцелл**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Высокая инвазивная активность
Гиалуронидаза	Разрушает гиалуроновую кислоту
Белки наружной мембраны	Определяют адгезивную активность

Бартонеллы (род Bartonella)

Бартонеллы — гемотрофные бактерии рода Bartonella, семейства Bartonellaceae. Входят в класс альфапротеобактерий. Представители: B. bacilliformis, B. quintana, B. henselae, B. claridgeae, B. elizabethae. Характерно преимущественное поражение эритроцитов (острая форма бартонеллеза, обусловленная B. bacilliformis). При хроническом бартонеллезе человека поражается эндотелий микроциркулярной системы. В тканях располагаются группами, скоплениями, цепочкой. Резервуар и источник инфекции — больной или носитель, иногда — обезьяны. Механизм передачи — трансмиссивный, парентеральный.

Бартонеллы — плеоморфные мелкие грамотрицательные палочки (0,3–0,5 х 1–1,7 мкм). Аэробы. Подвижны (на полюсе клетки имеется один жгутик или пучок жгутиков). Препараты окрашивают по Граму, Гименесу, Здродовскому или по Романовскому—Гимзе. Культивируют на сложных кровяных питательных средах.



Рис. 3.61. Мазок из чистой культуры B. henselae. Окраска по Граму

Таблица 3.19. Характеристика **бруцелл**

Виды	Болезнь
Brucella melitensis (биовары 1-3)	Бруцеллез коз, овец, человека
Brucella abortus (биовары 1-6,9)	Бруцеллез крупного рогатого скота, человека
Brucella suis (биовары 1-5)	Бруцеллез свиней, человека
Brucella canis	Бруцеллез собак
Brucella ovis	Бруцеллез овец (эпидидимит у баранов)
Brucella neotomae	Бруцеллез крыс, морских свинок, мышей

Таблица 3.20. Распространенность **бартонелл**

Возбудитель	Болезни людей	Резервуар	Распространенность
B. quintana	Траншейная (волынская) лихорадка	Платяная вошь, человек, грызуны	Европа, США, Мексика, Африка
B. henselae	Болезнь кошачьих царапин	Блохи, кошки, и, возможно, опоссумы	Европа, США, Россия
B. bacilliformis	Болезнь Кариона, лихорадка Оройя	Москиты рода Lutzomia, грызуны	Перу, Колумбия, Эквадор
B. claridgeae	Бациллярный эндокардит	Кошки	США
B. elizabethae	Эндокардит	Неизвестен	США, Швеция

Bartonella quintana (до 1993 г. Rochalimaea quintana) — вид грамотрицательных бактерий семейства Bartonellaceae. Вызывает *траншейную, или окопную (волынскую), лихорадку*, бациллярный ангиоматоз, эндокардит, хроническую лимфаденопатию. Заболевание сопровождается лихорадкой, сыпью, неврологическими симптомами. Резервуар — платяная вошь, человек, возможно, чесоточные клещи Sarcoptes scabiei, мелкие грызуны и их эктопаразиты.

Bartonella henselae вызывает *болезнь кошачьих царапин* (острая форма), бациллярный ангиоматоз (хроническая форма), пурпурный (пелиозный) бациллярный гепатит, спленит, эндокардит, лимфаденопатию. B. henselae назван в честь автора (Д. Хенсель), выделившего возбудителя после многократных попыток культивирования. Резервуар — блохи, домашние кошки, и, возможно, опоссумы. Заражение: контактным путем через поврежденную кожу или конъюнктиву глаза.

B. henselae — грамотрицательные, кокковидные палочки (0,3–1,5 x 0,2–0,5 мкм); подвижны (около 10 жгутиков на конце клетки). Облигатные аэробы.

Bartonella bacilliformis вызывает *болезнь Кариона*: *лихорадку Оройя* (острая форма), *перуанскую бородавку* (хроническая форма). Резервуар — москиты рода Lutzomia и, возможно, мелкие грызуны. В 1885 г. студент Даниел Карион (Перу) ввел себе кровь больного перуанской лихорадкой и скончался от злокачественной формы бартонеллеза — лихорадки Оройя. Правильность его теории о взаимосвязи данных заболеваний впоследствии была подтверждена.

Bartonella claridgeae вызывает *бациллярный ангиоматоз*, персистирующую лихорадку, доброкачественную лимфаденопатию. Резервуар — домашние кошки.

Bartonella elizabethae вызывает эндокардит человека. Резервуар неизвестен.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: микроскопия биопсийного материала или мазков крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе (например, при болезни Кариона в эритроцитах и макрофагах видны ярко-красные бартонеллы). *Бактериологический метод* посев крови больных (особенно в лихорадочном периоде) на питательные среды с кровью. *Серологический метод*: РСК, РПГА, ИФА, непрямая РИФ. *Молекулярно-генетический метод* — ПЦР.

Возбудитель туляремии (Francisella tularensis)

Francisella tularensis — вид бактерий рода Francisella, вызывающих *туляремию* — зоонозную, природно-очаговую инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией, поражением лимфатических узлов (бубонная, язвенно-бубонная, ангинозно-бубонная и глазобубонная формы болезни), дыхательных путей, нарушением целостности покровов. Резервуар и источник инфекции — грызуны (свыше 80 видов): водяные крысы, обыкновенные полевки, домовые мыши, ондатры, зайцы и др. От человека возбудитель не передается. Пути передачи: среди животных возбудитель передается через иксодовых клещей, комаров, реже — блох, слепней и гамазовых клещей; человек заражается контактным, алиментарным и воздушно-пылевым путями, реже — трансмиссивно.

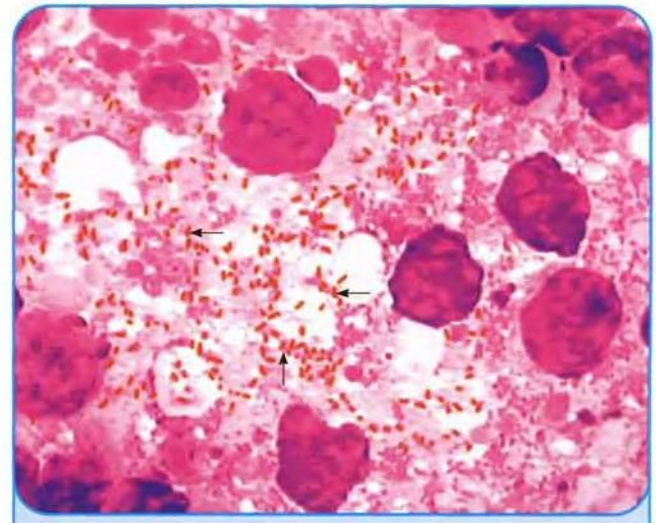


Рис. 3.62. F. tularensis в отпечатке из селезенки (указано стрелками), окраска по Романовскому—Гимзе.
Франциселлы — мелкие палочковидные (0,2–0,7 x 0,7–1,7 мкм) грамотрицательные бактерии; полиморфны, не имеют пилей, окружены тонкой капсулой. Требовательны к факторам роста, инкубация минимум 3 дня. Неподвижны. Содержат O- и Vi-антигены. Облигатные аэробы

Различают 2 основных биовара F. tularensis: наиболее патогенный тип A (неарктический — биовар tularensis, распространенный в Северной Америке), резервуар которого поддерживается цепочкой зайцы — клещи; менее патогенный тип B (пале-

Таблица 3.21. Факторы вирулентности **Francisella tularensis**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Внутриклеточный паразитизм	Ингибирование лизосомальной функции фагоцитов, благодаря чему бактерии могут длительно находиться в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы
Капсула	Защита от фагоцитоза
Эндотоксин	Менее активен, чем эндотоксин других грамотрицательных палочек (например, E.coli)

арктический — биовар palaeartika, распространенный в Европе, Азии, в Северной и Южной Америке), циркулирующий в цепочке грызуны — комары.

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод*: реакция агглютинации, РНГА с сывороткой больного. *Биологическая проба* на белых мышах, для последующего выделения возбудителя на свернутой желточной, желточно-агаровой среде. *Кожно-аллергическая проба* с тулярином.

Специфическая профилактика. Живая вакцина из штамма 15 (Эльберта и Гайского): иммунизируют население эндемичных районов и сотрудников специализированных лабораторий.

Легионеллы (род Legionella)

Легионеллы — бактерии рода Legionella, состоящего из 46 видов, из которых 20 (L. pneumophila — типовой вид), L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffii и др.) вызывают заболевания человека. Наибольшее значение в патологии человека имеет L. pneumophila. Вызывают *болезнь легионеров* (тяжелую пневмонию), *лихорадку Понтиак* (острое респираторное заболевание без пневмонии), *лихорадку Форт—Брагг*, сопровождающуюся кожной сыпью. Обитают в теплых водоемах в симбиозе с сине-зелеными водорослями, амебами и инфузориями, встречаются в системах водоснабжения. Относятся к сапронозам. Заражение происходит аэрогенно при попадании в легкие аэрозоля (из кондиционеров, душевых установок), пыли.

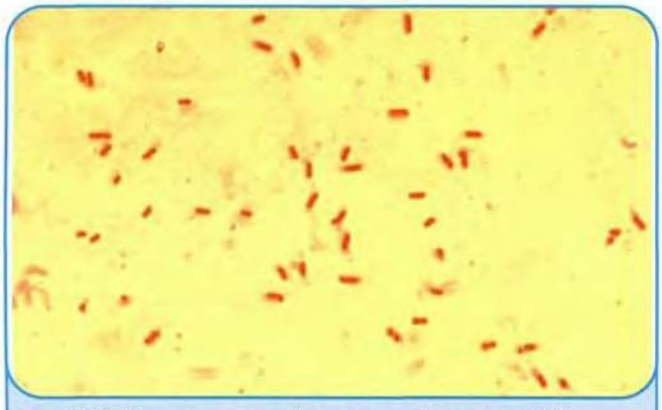


Рис. 3.63. Мазок из чистой культуры L. pneumophila. Легионеллы — грамотрицательные палочки (0,3–0,9 х 2–5 мкм). Подвижные (полярные или латеральные жгутики), некоторые неподвижны. Аэробы. Относятся к неферментирующим бактериям. Требовательны к питательным средам

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* материала в прямой РИФ с моноклональными или поликлональными антителами против легионелл. Выявление антигенов в исследуемом материале с помощью ИФА, РИА. Идентификация ДНК легионелл с помощью ДНК-ДНК-гибридизации в исследуемых образцах (из легких, мочи). Возбудитель выделяют на средах с L-цистеином и растворимым пирофосфатом железа. Серодиагностика с помощью непрямой РИФ, ИФА и др.

Кингеллы (род Kingella)

Кингеллы — условно-патогенные бактерии рода Kingella, относящиеся к неферментирующим бактериям. Род состоит из 3 видов: K. denitrificans, K. indologenus, K. kingae (типовой вид). Выделяются из верхних отделов дыхательных путей, наиболее частым возбудителем заболеваний (бактериемии, артриты) является K. kingae.

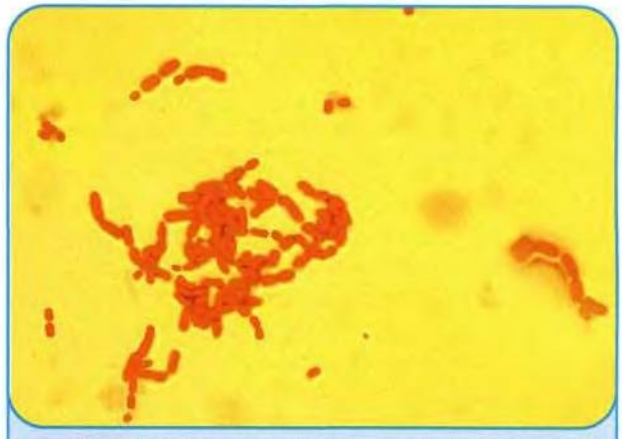


Рис. 3.64. Мазок из чистой культуры K. denitrificans. Окраска по Граму.
Кингеллы — грамотрицательные палочки от кокковидных до коротких, в парах или цепочках. Неподвижны. Капсул не образуют. Аэробы или факультативные анаэробы

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*.

Таблица 3.22. Факторы вирулентности **Legionella pneumophila**

Состояние и факторы вирулентности	Биологический эффект
Факультативный внутриклеточный паразитизм	Поражение альвеолярных макрофагов и моноцитов; ингибирование фаголизосомального слияния при фагоцитозе
Главный белок наружной мембраны (порин)	Видоспецифический белок, необходимый для связывания С3-рецепторов макрофага, обладает иммуногенными свойствами
Цитолизин, или главный секреторный белок	Zn-металлопротеаза с цитотоксической и гемолитической активностью
Липополисахарид	Эндотоксин
Главный белок цитоплазматической мембраны	Белок теплового шока
Легиолизин	Гемолизин, образующий коричневый пигмент на тирозин содержащей среде
Протеолитические ферменты: фосфатаза, липаза, нуклеаза	Разрушение клеток хозяина
Возможность нахождения и размножения в амебах	Длительное сохранение во внешней среде

Ацинетобактеры (род Acinetobacter)

Ацинетобактеры — род неферментирующих грамотрицательных условно-патогенных бактерий, состоящий из 17 видов. Наибольшее медицинское значение имеют A. baumannii, A. lwoffii, A. haemolyticus. Типовой вид — A. calcoaceticus. Выделяют из



Рис. 3.65. Мазок из чистой культуры A. lwoffii. Окраска по Граму.
Ацинетобактеры — неподвижные палочки размером 0,9–1,6 х 1,5–2,5мкм. Располагаются парами или цепочками различной длины. Образуют капсулу, ингибирующую фагоцитоз и облегчающую адгезию к эпителию. Благодаря наличию полярных фимбрий имеют «дергающуюся» подвижность. Выделяют бактериоцины. Аэробы

почвы, воды, сточных вод, из воздуха стационаров и смывов различного медицинского оборудования, обнаружены на коже 25 % клинически здоровых людей, на слизистой носоглотки. Являются частыми возбудителями госпитальных инфекций у пациентов с нарушениями иммунитета, отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам. Ацинетобактеры выделяют при поражениях кожных покровов, дыхательных путей, мочевыводящего тракта и гениталий, при конъюнктивитах, эндокардитах, менингитах, перитонитах, септицемиях, при раневых инфекциях.

Микробиологическая диагностика. При *микроскопии* нативного материала преобладают кокковидные и короткие палочковидные формы. *Бактериологический метод*. Идентификация видов основана на изучении культуральных и биохимических признаков бактерий.

Псевдомонады (род Pseudomonas)

Псевдомонады — условно-патогенные бактерии семейства Pseudomonadaceae, рода Pseudomonas. Относятся к неферментирующим грамотрицательным бактериям из-за неспособности ферментировать глюкозу. Род состоит из большого числа видов бактерий. Многие виды являются свободноживущими бактериями и распространены повсеместно: в почве, воде, на растениях, у животных. Иногда могут встречаться у здоровых индивидумов на коже, на слизистой оболочке носа, глотки, ЖКТ. По структуре рибосомальной РНК псевдомонады разделены на 5 гомологичных групп и на несколько групп, имеющих гомологичную ДНК. Вызывают болезни у человека, животных и растений. Типовой вид — Pseudomonas aeruginosa.

Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa)

Pseudomonas aeruginosa — вид условно-патогенных бактерий семейства Pseudomonadaceae рода Pseudomonas. Один из основных возбудителей очаговых и генерализованных процессов у людей с ослабленным иммунитетом, особенно в условиях стационаров. Внутрибольничные инфекции развиваются у больных с ожогами, заболеваниями мочевыводящих путей, у больных, длительно получающих антибиотики. P. aeruginosa часто встре-

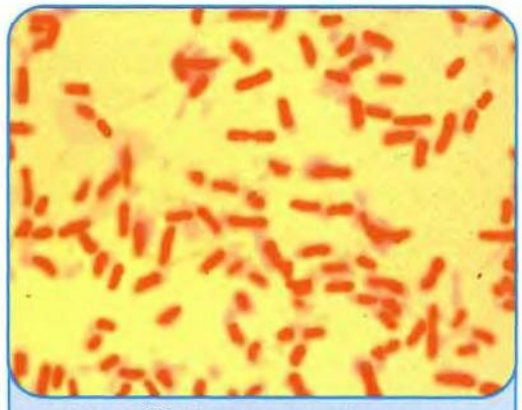


Рис. 3.66. Мазок из чистой культуры P. aeruginosa. Окраска по Граму

чается на медицинском оборудовании, циркулирует среди медперсонала и пациентов. Отличается множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Для лечения инфекций, вызванных P. aeruginosa, применяют бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды и хинолоны.

P. aeruginosa — прямые или изогнутые неферментирующие грамотрицательные палочки (0,5–1,0 х 1,5–5,0 мкм). Подвижны из-за полярно расположенных жгутиков, образуют пили. Строгие аэробы. Характерная особенность — образование слизи. Имеют антигены О, Н, антигены пилей. Продуцируют бактериоцины (пиоцины), по которым проводится внутривидовая идентификация культур (пиоцинотипирование). Образуют пигменты — пиоцианин, окрашивающий отделяемое ран, перевязочный материал,



Рис. 3.67. Электронограмма среза P. aeruginosa. Видна типичная для грамотрицательных бактерий клеточная стенка и деление «перетяжкой» (препарат А. С. Селезнева)

Таблица 3.23. Факторы вирулентности **P. aeruginosa**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Адгезины (пили и др.)	Прикрепление к эпителиальным клеткам
Полисахаридная капсула (выработка альгината)	Защищает бактерию от фагоцитоза и облегчает прикрепление бактерий к клеткам хозяина
Эндотоксин (ЛПС)	Токсическое действие
Экзотоксин А	Ингибирует синтез белка в клетках хозяина; повреждает ткани
Экзофермент S (экстраклеточный токсин)	Ингибирует синтез белка в клетках хозяина
Эластаза	Разрушает эластин с повреждением легочной ткани и сосудов
Фосфолипаза С	Способствует повреждению ткани
Пиоцианин	Способствует повреждению ткани через продукцию токсических радикалов кислорода (перекись водорода, супероксид, OH^-).

питательную среду в сине-зеленый цвет — флюоресцеин, светящийся при облучении ультрафиолетом.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* с последующей идентификацией. С эпидемиологической целью проводится внутривидовая идентификация на основе молекулярных особенностей ДНК или рибосомальной РНК. Фаго-, пиоцино- и серотипирование используются в референс-лабораториях. Обязательно определение чувствительности выделенных псевдомонад к антимикробным препаратам.

Специфическая профилактика. Разработана ассоциированная вакцина, включающая антигены синегнойной палочки.

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia — вид условно-патогенных неферментирующих бактерий, принадлежащих к роду Stenotrophomonas (ранее относились к родам Pseudomonas и Xantomonas). Вызывают у больных с иммунодефицитом нозокомиальные (оппортунистические) инфекции: *бактериемию, пневмонию, менингит, раневые инфекции, поражение мочевыводящих путей*. Часто выделяются от больных реанимационных отделений. Могут передаваться через дезинфицирующие растворы, при эндоскопических манипуляциях. Устойчивы к бета-лактамным и аминогликозидным антибиотикам.

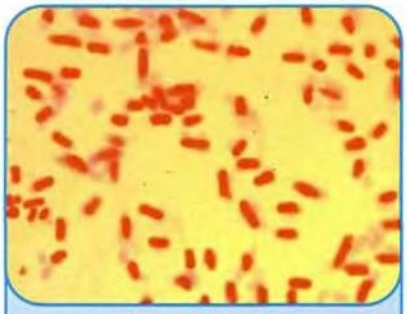


Рис. 3.68. Мазок из чистой культуры S. maltophilia. Окраска по Граму.
Грамотрицательные палочки. Подвижны (имеют пучок из трех или большего числа жгутиков). Аэробы

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*. Материал для исследования — кровь, мокрота, моча, раневое отделяемое, спиномозговая жидкость. Возможна идентификация путем хроматографического анализа клеточных жирных кислот.

Буркхольдерии (род Burkholderia)

Буркхольдерии — род грамотрицательных бактерий; выделенных из рода Pseudomonas на основании молекулярно-генетических исследований. Представлены 20 видами, из которых клинически значимы: B. cepacia — возбудитель гнойно-воспалительных заболеваний, муковисцидоза; B. mallei — возбудитель сапа; B. pseudomallei — возбудитель мелиоидоза. Широко распространены в почве, воде, на растениях. B. pseudomallei, B. cepacia, B. gladioli и B. picketti — неферментирующие бактерии.

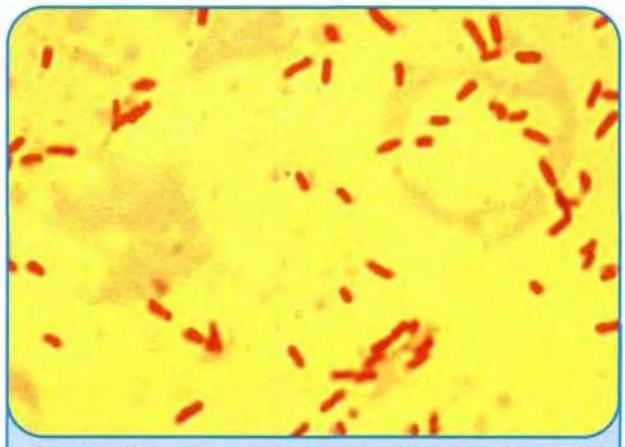


Рис.3.69. Мазок из чистой культуры B. mallei. Окраска по Граму.
Бурхольдерии — прямые или слегка изогнутые грамотрицательные палочки (0,5–1,0 х 1,5–6,0 мкм), подвижны, за исключением B. mallei, благодаря наличию нескольких полярно расположенных жгутиков. Аэробы

Микробиологическая диагностика. *Бактериологическое исследование* на специальных средах. *Серодиагностика* (РСК и РНГА). *Кожно-аллергическая проба* с малеином при сапе.

Бактероиды (род Bacteroides)

Бактероиды — условно-патогенные бактерии рода Bacteroides, являющиеся основными представителями нормальной микрофлоры человека, главным образом, в кишечнике и в гениталиях женщин. Бактероиды вызывают гнойно-воспалительные заболевания различной локализации (перитонит, аппендицит, абсцессы, плевропневмонии, эндометриты и др.). Представлены видами: B. distasonis, B. eggerthii, B. fragilis (типовой вид), B. ovatus, B. splanchnicus, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. vulgatus. Перечисленные виды часто называют бактероидами группы B. fragilis. Несмотря на преобладание видов B. distasonis, B.hetaiotaomicron в желудочно-кишечном тракте, ведущим патогеном внутрибрюшных инфекций (более 80 %) является B. fragilis, составляющий 1 % от остальных бактероидов этой группы. Наибольшая роль B. fragilis в патологии человека связана с наличием факторов вирулентности: капсула, фимбрии, липополисахарид и др.

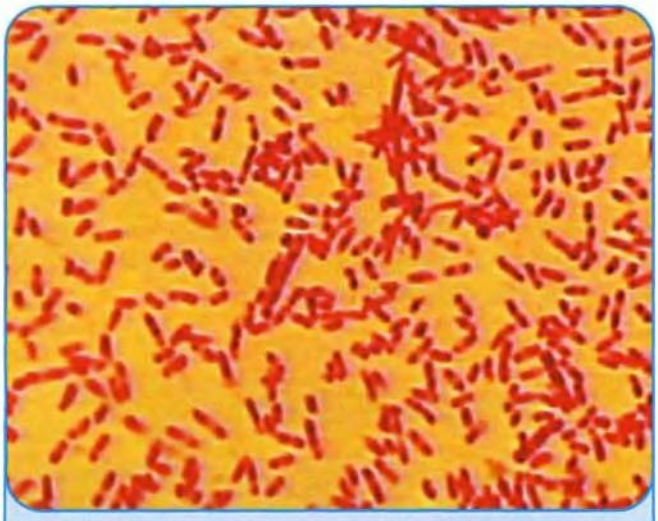


Рис. 3.70. Мазок из чистой культуры B. fragilis. Окраска по Граму. Бактероиды — палочковидные грамотрицательные плеоморфные бактерии, значительно варьирующие по размерам. Большинство бактерий неподвижны. Облигатные, неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы. B. fragilis аэротолерантен. Могут образовывать капсулы. Природно устойчивы к аминогликозидам (гентамицину, канамицину, стрептомицину). Чувствительны к метронидазолу (трихополу)

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* образцов может быть полезна, но несет ориентировочную информацию. *Бактериологический метод*. Образцы следуют забирать, транспортировать, засевать и инкубировать в анаэробных условиях. Многие бактероиды могут быть выявлены в течение 2-х дней. Однако некоторые виды культивируются значительно дольше. Идентификация бактероидов базируется на окраске по Граму и биохимических тестах. Иногда используется газовая или газожидкостная хроматография для обнаружения специфических продуктов метаболизма жирных кислот. Изучаются возможности идентификации бактероидов в исследуемом материале с помощью РИФ.

Фузобактерии (род Fusobacterium)

Фузобактерии — условно-патогенные бактерии рода Fusobacterium, который состоит из видов: F. alocis, F. mortiferum,

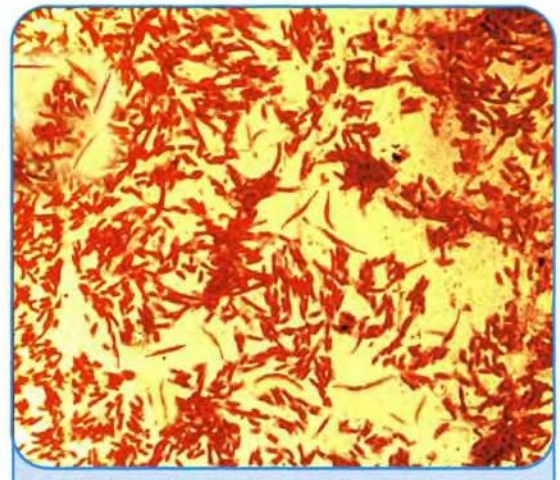


Рис. 3.71. Мазок из чистой культуры F. nucleatum. Окраска по Граму.
Фузобактерии — грамотрицательные плеоморфные бактерии. Имеют форму тонких веретенообразных палочек или полиморфных палочек различной длины (до 15 мкм) с закругленными или заостренными концами. Неподвижны. Облигатные неспорообразующие анаэробы

Таблица 3.24. Факторы вирулентности **бактероидов**

Факторы вирулентности		Биологический эффект
Токсины	эндотоксин лейкоцидин	Общетоксическое действие на различные органы и ткани повреждает лейкоциты
Ферменты	коллагеназа	Разрушает коллагеновые волокна соединительной ткани и способствует распространению гнойного процесса
	дезоксирибонуклеаза, гепариназа	Вызывает внутрисосудистые изменения из-за повышенной свертываемости крови в результате разрушения гепарина
	фибринолизин	Растворяет тромб, может привести к развитию септического тромбофлебита
	бета-лактамаза	Разрушает бета-лактамные антибиотики
Поверхностные структуры	пили	Адгезия к субстрату
	капсула	Защищает бактерии от фагоцитоза
Метаболиты	летучие и длинноцепочечные жирные кислоты	Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов

Таблица 3.25. Факторы вирулентности **фузобактерий**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Общетоксическое действие
Экзотоксин	Лейкоцидная, гемолитическая активность
Фосфолипаза С	Разрушает лецитин
Пили	Адгезия к субстрату

F. naviforme, F. necrophorum, F. nucleatum (типовой вид), F. periodonticum, F. russi, F. simiae, F. sulci, F. varium. Обитают во рту (десневые карманы), в кишечнике и в гениталиях женщин. Фузобактерии вызывают гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, тонзиллит, перитонзиллярные абсцессы, абсцессы легкого, мозга, печени, внутрибрюшной полости, аспирационную пневмонию, эмпиему, эндокардит и др.). Могут вызывать тяжелый сепсис с метастазами.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* в условиях анаэробиоза.

Лептотрихии (род Leptotrichia)

Лептотрихии — условно-патогенные бактерии рода Leptotrichia. Типовой вид (единственный) — Leptotrichia buccalis. Место обитания — зубные бляшки, десневые карманы, в женских половых путях. Лептотрихии вызывают гнойно-воспалительные заболевания различной локализации (абсцессы челюстно-лицевой области, пиогенная гранулема, бактериемия после экстракции зуба и манипуляции на слизистой полости рта, пневмония и сепсис у больных с лейкозом).

Таблица 3.26. Факторы вирулентности **лептотрихий**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Пили	Адгезия к субстрату
Эндотоксин	Общетоксическое повреждающее действие на органы и ткани

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический* в условиях анаэробиоза.

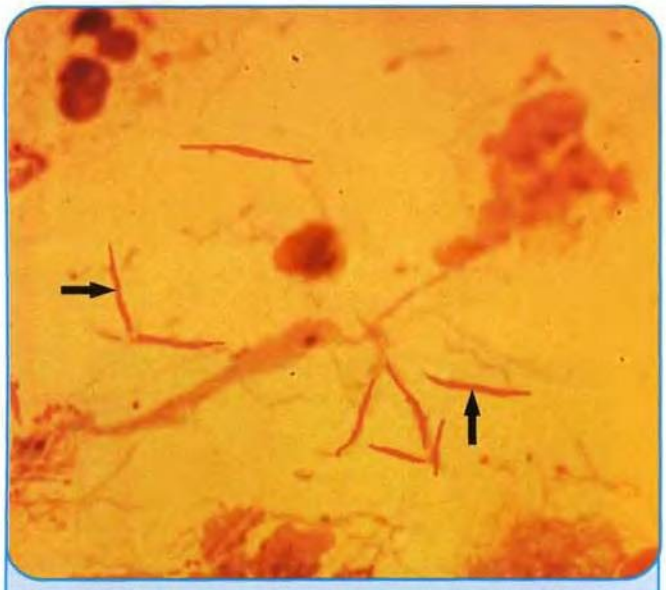


Рис. 3.72. Мазок из гноя (пиогенная гранулема зуба). Окраска по Граму.
Лептотрихии — прямые или слегка изогнутые грамотрицательные палочки 0,8–1,5 х 5–15 мкм. Неподвижны. Облигатные, неспорообразующие анаэробы

Превотеллы (род Prevotella)

Превотеллы — условно-патогенные бактерии выделены в 1990 г. в самостоятельный род Prevotella, состоящий из 15 ви-



Рис. 3.73. Мазок из чистой культуры P. bivia. Окраска по Граму.
Превотеллы — грамотрицательные полиморфные палочки. Неподвижны. Облигатные неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы, многие из которых образуют темный пигмент

Таблица 3.27. Факторы вирулентности **превотелл**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Общетоксическое повреждающее действие на различные органы и ткани
Пили	Адгезия к субстрату
Летучие жирные кислоты	Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов
Нейраминидаза	Разрушает гликопротеины, содержащие нейраминовую кислоту
Протеазы	Разрушают иммуноглобулины класса А

Таблица 3.28. Факторы вирулентности **Porphyromonas**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Эндотоксин	Общетоксическое повреждающее действие
Пили	Адгезия к субстрату
Летучие жирные кислоты	Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов
Нейраминидаза	Разрушает гликопротеины, содержащие нейраминовую кислоту
Протеазы	Разрушают IgG, IgM, а также C3-, C5-компоненты комплемента, участвующие в опсонизации и последующем переваривании бактерий лейкоцитами
Альфа1-антитрипсин	Разрушает альфа1-антитрипсин и альфа2-макроглобулин

дов, из которых чаще встречаются P. buccae, P. bivia, P. denticola, P. intermedia, P. loeschei, P. melaninogenica (типовой вид), P. oralis, P. oris. Преимущественное место обитания превотелл — полость рта, толстый кишечник и мочеполовой тракт. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области, органов брюшной полости и мочеполового тракта.

Порфиромонады (род Porphyromonas)

Порфиромонады — вид условно-патогенных бактерий рода Porphyromonas, состоящего из 3 видов: P. asaccharolyticus (типовой вид), P. gingivalis, P. endodontalis. Выделены при инфекциях полости рта и канала зуба. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Порфиромонады — короткие палочковидные (0,5–0,8 х 1–3 мкм), грамотрицательные бактерии. Неподвижны. Облигатные неспорообразующие анаэробы. На кровяном агаре образуют темнопигментированные колонии из-за образования протогема.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактерологический*. Для выявления порфиромонад в исследуемом материале от больных гнойно-воспалительными заболеваниями возможно применение экспресс-метода лазерно-флюоресцентной диагностики.

Билофилы (Bilophila wadsworthia)

Bilophila wadsworthia — условно-патогенные грамотрицательные палочки рода Bilophila. Облигатные неспорообразующие анаэробы. Преимущественно обнаруживаются в слепой кишке и аппендиксе человека. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания у людей с ослабленным иммунитетом.

Сибиреязвенная бацилла (Bacillus anthracis)

Bacillus anthracis (от греч. *anthrax* — уголь; образуется злокачественный карбункул угольного оттенка) — вид бактерий рода Bacillus. Вызывает *сибирскую язву* — острую зоонозную инфекцию, характеризующуюся тяжелой интоксикацией, поражением кожи (пустула, отек, карбункул с черно-бурым струпом), лимфатических узлов и других тканей; развиваются кишечная форма, легочная и др. Человек заражается контактным путем (при уходе за больными животными, убое, переработке животного сырья), реже — алиментарным путем (при употреблении мяса и других животноводческих продуктов), воздушно-пылевым путем. Резервуар и источник инфекции — крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды, свиньи. От человека к человеку возбудитель не передается.

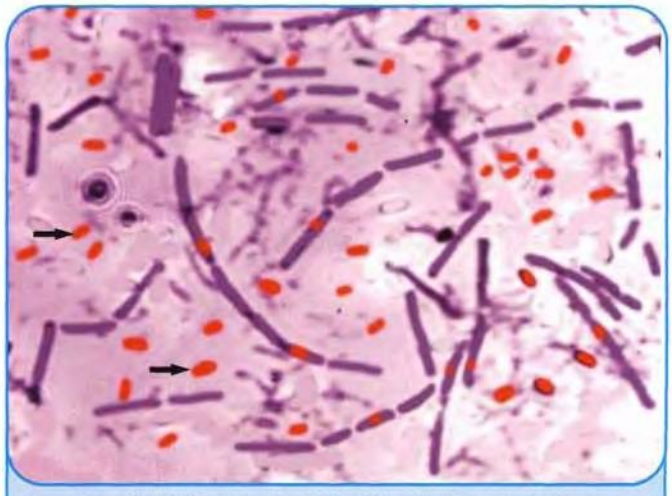


Рис. 3.74. Споры B. anthracis, окраска по Ауеске



Рис. 3.75. Мазок из чистой культуры B. anthracis (РИФ)

B. anthracis — грамположительные спорообразующие прямые палочки (0,5–2,5 х 1,2–10 мкм) с обрубленными или слегка закругленными концами, образующие цепочки. Неподвижны. Аэробы или факультативные анаэробы. Могут образовывать капсулы. Споры овальные, располагаются центрально. Они чрезвычайно устойчивы, сохраняются в окружающей среде десятки лет.

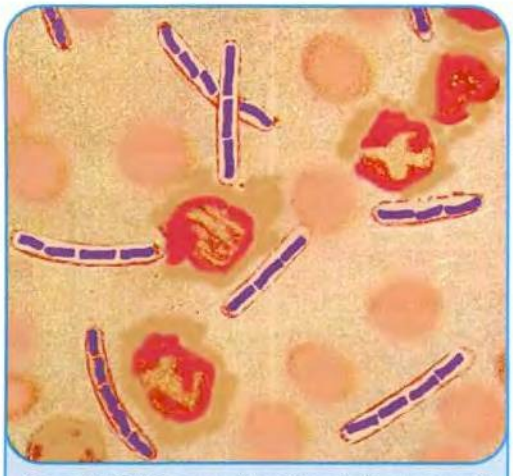


Рис. 3.76. Капсулы B. anthracis (в органах)

Таблица 3.29. Факторы вирулентности **Bacillus anthracis**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Белковый экзотоксин (синтез контролируется плазмидой)	Экзотоксин содержит 3 фактора: летальный фактор; протективный антиген; фактор, вызывающий отек
Капсула	Антифагоцитарная активность

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод* — мазки из патологического материала окрашивают по Граму и для выявления капсул — по Романовскому—Гимзе или раствором метиленового синего (синька Мансона). *Бактериологический метод* с выделением чистой культуры на МПА и МПБ, кровяном агаре. Ставят тесты «жемчужного ожерелья», чувствительность к фагу. *Биологическая проба* на морских свинках и мышах. *Кожно-аллергичекая проба* с антраксином. Реакция термопреципитации по Асколи при определении сибиреязвенного гаптена в загнившем материале.

Специфическая профилактика. Живая сибиреязвенная вакцина СТИ (санитарно-технический институт). Иммунизацию групп риска проводят по эпидемиологическим показаниям. Для экстренной профилактики возможно использование сибиреязвенного иммуноглобулина.

Bacillus cereus

Bacillus cereus (от лат. *cera* — восковой; образует восковидные колонии) — вид условно-патогенных бактерий рода Bacillus. Вызывает пищевую токсикоинфекцию, кератит, эндофтальмит, панофтальмит, эндокардит, менингит, остеомиелит и пневмонию. Другие виды бацилл редко вызывают заболевания у человека. B. thuringiensis, B. popilliae и др. патогенны для насекомых и поэтому применяются в качестве инсектицидов. B. cereus и др. обычно обитают в почве.

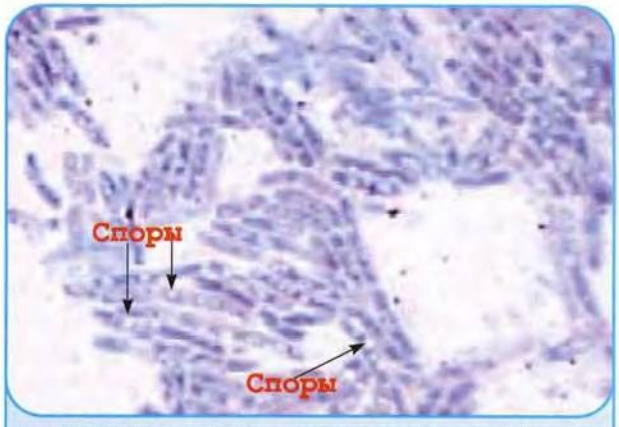


Рис. 3.77. Мазок из чистой культуры B. cereus. Окраска метиленовым синим. Вегетативные формы окрашены в синий цвет, споры — не окрашены



Рис. 3.78. Мазок из чистой культуры B. cereus. Окраска по Ауеске. Вегетативные формы окрашены в синий цвет, споры — в красный

B.cereus — грамположительные палочки. Размеры варьируют 0,5–2,5 х 1,2–10 мкм. Подвижны (перитрихи). Аэробы или факультативные анаэробы. Образуют центрально расположенные споры.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологическое исследование* материала: обнаружение не менее 10^5 бактерий в 1 г /мл пищевого продукта или 10^2–10^3 бактерий в 1 г /мл каловых и рвотных масс.

Таблица 3.30. Факторы вирулентности **Bacillus cereus**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Термолабильный энтеротоксин	Диарейная форма гастроэнтерита
Термостабильный энтеротоксин	Тошнота, рвота, спазматические боли в животе
Цереолизин	Вызывает гемолиз
Фосфолипаза С	Разрушает лецитин

Таблица 3.31. Виды клостридий, имеющие наибольшее значение в патологии человека

Виды клостридий	Болезнь
C. botulinum, C. baratii, C. butyricum	Ботулизм
C. perfringens, C. novyi, C. ramosum, C. histolyticum, C. septicum	Газовая гангрена, пищевая токсикоинфекция, некротизирующий энтерит
C. tetani	Столбняк
C. difficile	Псевдомембранозный язвенный колит, антибиотико-ассоциированная диарея

Клостридии (род Clostridium)

Клостридии — спорообразующие палочки рода Clostridium (от лат. *clostridium* — веретено). Вызывают *клостридиозы* (ботулизм, газовая гангрена, столбняк, псевдомембранозный язвенный колит, пищевая токсикоинфекция).

Клостридии — облигатные анаэробные спорообразующие бактерии, у которых размер споры превышает поперечник клетки, и поэтому они принимают форму веретена. Грамположительные палочковидные плеоморфные бактерии (0,3–2,0 х 1,5–20,0 мкм), располагающиеся парами или короткими цепочками. Подвижны (перитрихи). Широко распространены в окружающей среде. Известно около 150 видов клостридий. Типовой вид — C. butyricum. Клостридии принимают участие в круговороте веществ в природе. Многие виды продуцируют мощные экзотоксины и патогенны для человека и животных, вызывая токсинемические инфекции и интоксикации.

Возбудитель столбняка Clostridium tetani

Clostridium tetani — вид бактерий рода Clostridium. Вызывает столбняк (tetanus) — тяжелую раневую токсинемическую инфекцию, которая характеризуется поражением нервной системы, приступами тонических (опистотонус) и клонических судорог. Заражение происходит при проникновении возбудителя в организм через дефекты кожи и слизистых оболочек при ранениях, ожогах, обморожениях, через операционные раны, после инъекции, при родах (столбняк новорожденных). Больной столбняком не заразен для окружающих. C. tetani — нормальный обитатель кишечника животных и человека, попадает в почву с фекалиями.

C. tetani — подвижная (перитрих) грамположительная палочка, образует спору овальной или сферической формы, диаметр которой превышает поперечник вегетативной формы. Споры имеют многослойную оболочку (рис. 3.11). Расположены терминально, диаметр их больше, чем у вегетативной клетки, поэтому при спорообразовании бактерии имеют форму барабанных палочек. Облигатный анаэроб, продуцирует экзотоксин.

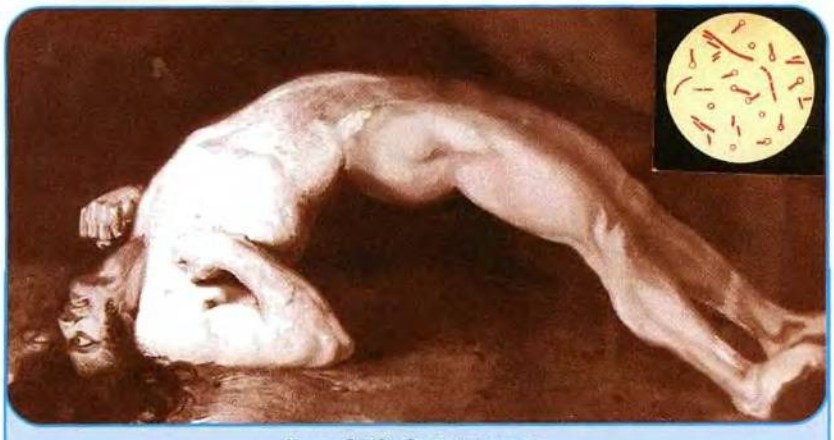


Рис. 3.79. Опистотонус

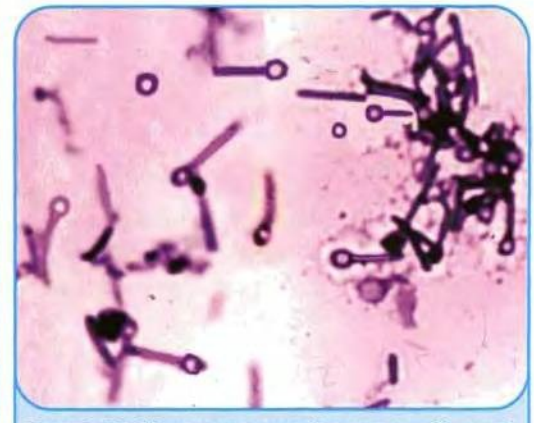


Рис. 3.80. Мазок из чистой культуры C. tetani. Окраска по Граму

Таблица 3.32. Факторы вирулентности **Clostridium tetani**

Факторы вирулентности		Биологический эффект
Стобнячный экзотоксин	тетанолизин	Лизис эритроцитов
	тетаноспазмин	Спастическое действие (непроизвольное сокращение поперечно-полосатых мышц) из-за поражения синапсов

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*: исследуют различный материал, взятый в месте ранения. *Бактериологический метод*: материал от больного или трупа, перевязочный и шовный хирургический материал исследуют в анаэробных условиях. *Биологическая проба* на мышах для обнаружения столбнячного токсина в материале от больного или трупа.

Специфическая профилактика. Для плановой профилактики применяют адсорбированный столбнячный анатоксин в составе вакцин АКДС и АДС. Экстренная профилактика зависит от анамнеза: иммунизация анатоксином осуществляется у привитых детей и взрослых в случаях ожогов и обморожений, укусов животными, при внебольничных абортах путем введения 0,5 мл сорбированного столбнячного анатоксина (активная профилактика); непривитым вводят столбнячный анатоксин и человеческий иммуноглобулин (активно-пассивная профилактика). При отсутствии последнего после предварительной внутрикожной пробы вводят противостолбнячную гетерологичную антитоксическую сыворотку.

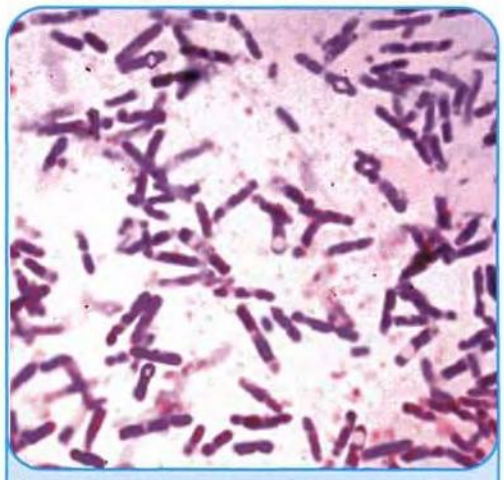


Рис. 3.81. Мазок из чистой культуры C. perfringens. Окраска по Граму

Возбудители газовой гангрены (Clostridium spp.)

Газовая гангрена — раневая инфекция, вызываемая клостридиями (C. perfringens, C. novyi, C. ramosum, C. histolyticum, C. septicum и др.); характеризуется быстро наступающим и распространяющимся некрозом преимущественно мышечной ткани, отеком, газообразованием в тканях, тяжелой интоксикацией и отсутствием воспалительных явлений. Первое место по частоте встречаемости и тяжести заболевания занимает C. perfringens, который вызывает также пищевую токсикоинфекцию. Возбудители обитают в кишечнике человека и животных, их выделяют из почвы, воды.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования (кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое) микроскопируют. Клинический диагноз газовой гангрены подтверждается при обнаружении грамположительных палочек в материале от больного в отсутствие лейкоцитов. *Бактериологический метод*: обнаружение C. perfringens в количестве 10^5 в 1 г продукта или 10^6 в 1 г фекалий свидетельствует об их этиологической роли при пищевой токсикоинфекции.

Специфическая профилактика. Имеются анатоксины C. perfringens и C. novyi в составе секстанатоксина для профилактики газовой гангрены.



Рис. 3.82. Электронограмма ультратонкого среза C. perfringens в процессе спорообразования. Фрагмент клетки со спорой (А. А. Авакян, Л. Н. Кац, И. Б. Павлова)

Clostridium perfringens

Clostridium perfringens — вид бактерий рода Clostridium; один из основных возбудителей *газовой гангрены* — раневой инфекции, характеризующейся быстро наступающим и распространяющимся некрозом преимущественно мышечной ткани, отеком и газообразованием в тканях, тяжелой интоксикацией и отсутствием воспалительных явлений. Обуславливает процесс в ассоциации с другими анаэробами. Вызывает также пищевую токсикоинфекцию. Возбудители обитают в кишечнике человека и животных, их выделяют из почвы, воды.

C. perfringens — грамположительные неподвижные палочки. Образуют крупные овальные споры, чаще субтерминальные. В тканях палочки образуют капсулу. Облигатные анаэробы. По антигенам экзотоксинов разделяются на серовары. Токсин C. perfringens подразделяется на 6 сероваров (серотипы): A, B, C, D, E, F. Некоторые токсины обладают свойствами ферментов. Тип A включает много подтипов. Для человека патогенны C. perfringens A, C и D. Серовары B, C, D, E вызывают заболевания у сельскохозяйственных животных.

Таблица «Факторы вирулентности Clostridium perfringens» приведена на с. 68.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования (кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое) микроскопируют. Клинический диагноз газовой гангрены подтверждается при обнаружении грамположительных палочек в материале от больного в отсутствие лейкоцитов. *Бактериологический метод*: обнаружение C. perfringens в количестве 10^5 в 1 г продукта или 10^6 в 1 г фекалий свидетельствует об их этиологической роли при пищевой токсикоинфекции.

Специфическая профилактика. Имеются анатоксины C. perfringens в составе секстанатоксина (содержит 6 анатоксинов: C. perfringens, C. novyi, C. tetani и C. botulinum A, B, E).

Таблица 3.33. Факторы вирулентности **Clostridium perfringens**

Состояние и факторы вирулентности		Биологический эффект
Токсины (главные)	альфа-токсин (лецитиназа)	Расщепляет лецитин мембран; увеличивает сосудистую проницаемость, разрушает эритроциты; некротизирущая активность
	бета-токсин	Некротизирующая активность; индукция артериальной гипертензии в результате образования катехоламинов
	эпсилон-токсин	Усиливает сосудистую проницаемость ЖКТ
	йота-токсин	Некротизирующая активность и усиление сосудистой проницаемости
	энтеротоксин	Нарушает проницаемость слизистой тонкого кишечника
Токсины (минорные)	дельта-токсин	Гемолиз
	тэта-токсин	Гемолиз, цитолиз
	каппа-токсин	Коллагеназа, желатиназа, некротизирующая активность
	лямбда-токсин	Протеаза
	мю-токсин	Гиалуронидаза: увеличивает проницаемость тканей
	ни-токсин	Дезоксирибонуклеаза; гемолитическая, некротизирующая активность
	нейраминидаза	Повреждает ганглиозиды клеточных рецепторов, способствует тромбозу в капиллярах

Clostridium novyi

Clostridium novyi (C. oedematiens) — вид бактерий рода Clostridium; один из основных возбудителей *газовой гангрены*.

C. novyi — прямые или слегка изогнутые подвижные (перитрихи) грамположительные палочки размером 1–2 х 4–10 мкм; образуют овальные субтерминальные споры. Облигатные анаэробы. Они подразделяются по антигенным свойствам на C. novyi A, B, C, D. Вырабатывают 8 токсинов, определяющих их патогенность, обозначаемых греч. буквами от альфа до тэта. Образуют гиалуронидазу.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологическое исследование* на наличие C. novyi, включающее серологическую идентификацию возбудителя и оценку сахаролитических, протеолитических и некоторых других биохимических свойств.

Специфическая профилактика. Имеется анатоксин C. novyi в составе секстанатоксина.

Clostridium ramosum

Clostridium ramosum — вид бактерий рода Clostridium; один из возбудителей *газовой гангрены*. Вызывает газовую гангрену в ассоциации с другими анаэробами. Выделен из фекалий детей и взрослых, из шейки матки.

C. ramosum — полиморфные неподвижные грамположительные или грамотрицательные палочки размером 0,5–0,9 х 2,0–12,8 мкм, образуют круглые, чаще — терминальные споры. Облигатные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* (в анаэробных условиях).

Clostridium histolyticum

Clostridium histolyticum — вид бактерий рода Clostridium; один из возбудителей *газовой гангрены*. Вызывает газовую гангрену в ассоциации с другими анаэробами. Основное место обитания — почва.

C. histolyticum — прямые, подвижные (перитрихи) грамположительные палочки размером 0,5–0,8 х 3–5 мкм, образуют овальные субтерминальные споры. Облигатные анаэробы. C. histolyticum продуцируют 5 серологических идентифицируемых токсинов: альфа-токсин, оказывающий летальное некротирующее действие; бета-токсин (коллагеназа); гамма-токсин (протеиназа); дельта-токсин (элластаза); эпсилон-токсин, проявляющий гемолитическую активность.

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* (в анаэробных условиях).

Clostridium septicum

Clostridium septicum — вид бактерий рода Clostridium; один из возбудителей газовой гангрены Вызывает *газовую гангрену* в ассоциации с другими анаэробами. Основное место обитания — почва.

C. septicum — полиморфные подвижные грамположительные палочки размером 0,6–1,9 х 1,9–5 мкм, образуют овальные субтерминальные споры. Облигатные анаэробы. C. septicum продуцируют 4 токсина: альфа-токсин, оказывающий летальную некротизирующую и гемолитическую активность; бета-токсин (свойства ДНК-азы); гамма-токсин (гиалуронидаза); дельта-токсин (гемолизин).

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод* (в анаэробных условиях).

Возбудитель ботулизма (Clostridium botulinum)

Clostridium botulinum — вид бактерий рода Clostridium; вызывает *ботулизм* — пищевую интоксикацию, характеризующуюся преимущественным поражением центральной нервной системы. Болезнь возникает в результате употребления пищевых продуктов, содержащих токсины C. botulinum. Редко встречающиеся формы болезни: детский ботулизм и раневой ботулизм. Детский ботулизм связан с заглатыванием спор (например, при употреблении меда, загрязненного спорами C. botulinum, поэтому новорожденным детям мед не рекомендуется). C. botulinum распространена повсеместно, нормальный обитатель кишечника животных и человека, попадает в почву с фекалиями.



Рис. 3.83. Мазок из чистой культуры C. botulinum. Окраска по Граму

C. botulinum — грамположительные палочки (0,6–1,0 x 3,0–9,0 мкм) с закругленными концами, образуют субтерминально расположенные споры, диаметр которых превышает поперечник вегетативной формы. Возбудитель имеет форму теннисной ракетки. Не образуют капсулу. Подвижны (перитрихи). Облигатные анаэробы. Продуцируют ботулинические экзотоксины, по антигенным свойствам которых разделяются на 7 сероваров: A, B, C, D, E, F, G. У человека чаще вызывают заболевания серовары A, B, E. Экзотоксин состоит из 2 субъединиц A и B. A — токсическая субъединица, B — нетоксическая, защищающая A от инактивации кислотами желудка. Ботулинический экзотоксин — самый сильный из всех биологических ядов. Он также может продуцироваться C. baratii и C. butyricum.

Ботулинический экзотоксин блокирует передачу нервного импульса в периферических холинергических синапсах, оказывая нейротоксическое действие (смертельная доза для человека составляет около 0,3 мкг).

Микробиологическая диагностика. Выявление и идентификация ботулинического токсина в исследуемом материале с помощью реакции обратной непрямой гемагглютинации (РОНГА), реакции нейтрализации токсина антитоксином (антитоксической сывороткой) на лабораторных животных. *Бактериологический метод* для обнаружения возбудителя в исследуемом материале.

Специфическая профилактика. Ботулинические анатоксины A, B, E входят в состав секстанатоксина, применяемого по показаниям. Для экстренной пассивной профилактики возможно применение противоботулинических антитоксических сывороток.

Clostridium difficile

Clostridium difficile — вид бактерий рода Clostridium; вызывает *энтеральный клостридиоз* — антибиотико-ассоциированную диарею и *псевдомембранозный колит*. Развивается как осложнение при нерациональной антибиотикотерапии в виде дисбактериоза, сопровождающегося размножением в кишечнике антибиотикоустойчивых C. difficile. Возможны также случаи внутрибольничного заражения. Обитают в кишечнике некоторых людей (в небольшом количестве), в почве, в воде и в сточных водах.

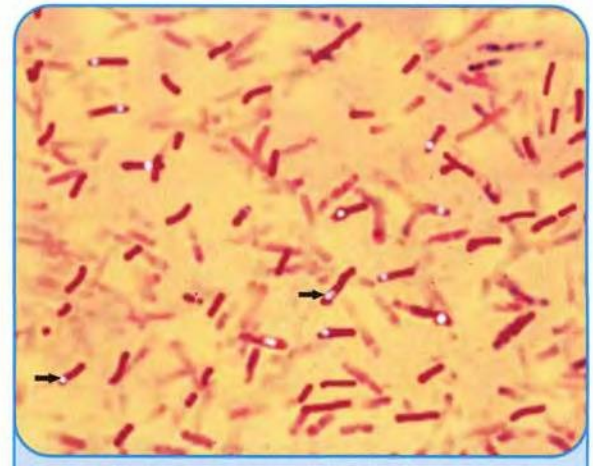


Рис. 3.84. Чистая культура C. difficile. Окраска по Граму

Грамположительные палочки (0,5–1,9 x 3,0–16,9 мкм). Подвижны (перитрихи). Образуют овальные субтерминальные споры. Облигатные анаэробы. Продуцируют экзотоксины A (энтеротоксин) и B (цитотоксин). Чувствительны к метронидазолу и ванкомицину.

Таблица 3.34. Факторы вирулентности **Clostridium difficile**

Состояние и факторы вирулентности		Биологический эффект
Экзотоксины	токсин A (энтеротоксин)	Хемотаксис, индуцирует геморрагический некроз, образование цитокинов с последущей гиперсекрецией жидкости
	токсин B (цитотоксин)	Индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета
Фактор адгезии		опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки
Гиалуронидаза		Вызывает расщепление гиалуроновой кислоты
Спорообразование		Способствует выживанию бактерий в больничных условиях в течение нескольких месяцев

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод*: выделение C. difficile из фекалий на высокоселективных питательных средах с последующим определением цитотоксина выделенных бактерий на культуре клеток и энтеротоксина в серологической реакции.

Профилактика. Рациональное применение антибиотиков и соблюдение санитарно-гигиенического режима в стационаре.

Лактобациллы (род Lactobacillus)

Лактобациллы (лактобактерии) — молочнокислые бактерии рода Lactobacillus; насчитывают около 50 видов. Типовой вид — L. delbrueckii. Одни из главных представителей нормальной микрофлоры человека (в ЖКТ, в гениталиях у женщин), обнаружены на овощных продуктах. Редко патогенны для человека, но иногда выделяются из крови (возможно, как контаминанты). Некоторые из них используются в качестве эубиотика — лактобактерина, применяющегося для коррекции дисбиоза (дисбактериоза).



Рис. 3.85. Мазок из чистой культуры Lactobacillus spp. Окраска по Граму

Лактобациллы — грамположительные палочки различной длины (0,5–1,2 х 1,0–10 мкм) с закругленными концами, часто собирающиеся в короткие цепочки. Иногда подвижны (перитрихи). Спор не образуют. Факультативные анаэробы, микроаэрофилы, реже — облигатные анаэробы.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериологический*.

Листерии (род Listeria)

Листерии — бактерии рода Listeria , состоящего из 7 видов: L. innocua, L. monocytogenes, L. seeligeri, L. welshimeri, L. iwanovii, L. rayi, L. murrayi. Типовой вид — L. monocytogenes, который вызывает *пищевую токсикоинфекцию, листериоз* новорожденных, менингоэнцефалит взрослых, эндокардит, бактериемию и иногда очаговые инфекции. Встречается бессимптомное носительство листерий. Заболевания тяжелее протекают у людей со сниженным иммунным статусом (у новорожденных, беременных, пожилых). О патогенности других видов мало известно. Листерии широко распространены в природе: в воде, иле, сточных водах, растениях, обнаруживаются в фекалиях животных и человека. Основной путь инфицирования — алиментарный через контаминированные возбудителем мясо-молочные продукты, овощи, воду; реже — воздушно-пылевой, контактный пути передачи и трансплацентарная передача плоду от инфицированной матери.

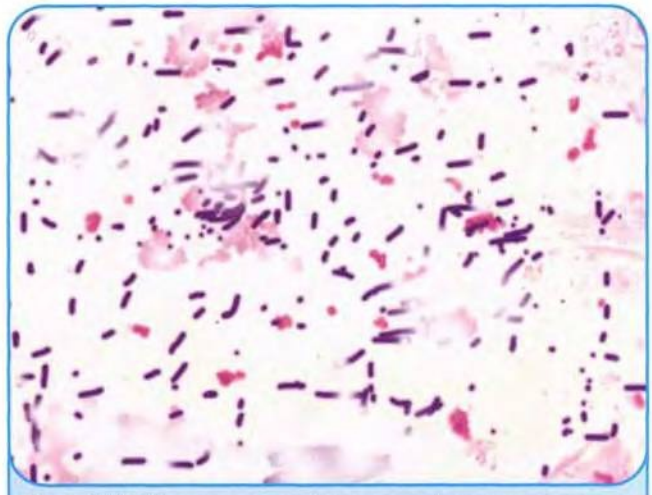


Рис. 3.86. Мазок из чистой культуры L. monocytogenes. Окраска по Граму

Листерии — короткие грамположительные, иногда кокковидные палочки правильной формы, мелкие (0,4–0,5 х 0,5–2,0 мкм). Имеют типичную для грамположительных бактерий толстую клеточную стенку (см. рис. 3.7). Подвижны при комнатной температуре (перитрихи). Капсул не образуют. Факультативные анаэробы. Способны размножаться при пониженной температуре (в т.ч. в холодильнике).

Таблица 3.35. Факторы вирулентности **Listeria monocytogenes**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Интерналин	Участвует в поглощении бактерий фагоцитами и эндотелиальными клетками
Гемолизин (листериолизин О)	Гемолиз эритроцитов, разрушение мембраны фагосомы
Фосфолипазы С	Разрушение мембран клеток

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — кровь, спинномозговая жидкость, слизь из зева, пунктат лимфатических узлов, отделяемое влагалища; у новорожденных — меконий; секционный материал — мозг, селезенка, лимфатические узлы. *Микроскопия* спинно-мозговой жидкости. *Бактериологический метод*: культивирование материала при пониженной температуре с последующей идентификацией по биохимическим и антигенным свойствам. *Серологический метод*: ИФА, РСК и РА с листериозным диагностикумом (в динамике). *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР.

Коринебактерии (род Corynebacterium)

Коринебактерии — гетерогенная группа палочковидных бактерий рода Corynebacterium.Широко распространены на растениях; у животных и человека являются нормальными обитателями кожи, верхних дыхательных путей, ЖКТ и мочеполовых путей. Род состоит из 20 видов, большинство которых являются условно-патогенными. Типовой вид — C. diphtheriae (возбудитель дифтерии).

Коринебактерии — прямые или слегка изогнутые палочки (0,3–0,8 x 1,5–8 мкм), иногда с булавовидными концами. Располагаются: одиночно или в парах, образуя конфигурацию в виде V; в виде стопки (палисад) из нескольких параллельно расположенных клеток. Грамположительны. Имеют метахроматические зерна полиметафосфата (волютин).

Коринеформные бактерии. Бактерии рода Corynebacterium и сходные с ними другие бактерии образуют группу коринеформных бактерий. Сюда относятся бактерии родов Artrobacter, Celluloma, Kurthia, Propionibacterium и др.

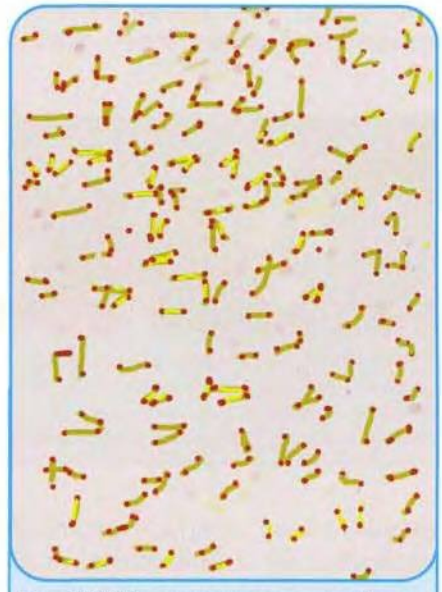


Рис. 3.87. Рисунок мазка из чистой культуры C. diphtheriae. Окраска по Нейсеру

Возбудитель дифтерии (Corynebacterium diphtheriae)

Corynebacterium diphtheriae — вид палочковидных бактерий рода Corynebacterium; вызывает *дифтерию* (греч. *diphtheria* — кожа, пленка) — острую инфекцию, характеризующуюся фибринозным воспалением в зеве, гортани, реже — в других органах, и явлениями интоксикации (поражение сердечно-сосудистой, кортикоадреналовой систем и периферических нервов). Механизм передачи — респираторный. Источник инфекции — больные и носители токсигенных штаммов C. diphtheriae.

Полиморфные прямые или слегка изогнутые палочки (0,3–0,8 x 1,5–8 мкм), иногда с булавовидными концами (Corynebacterium от греч. *koryne* — булава). Располагаются в виде буквы «V». Грамположительные. По полюсам клеток видны зерна полиметафосфата (зерна волютина), обладающие метахромазией, т. е. окрашиваются метиленовым синим или по Нейссеру в иной цвет, чем бактерия (рис. 3.87 и 3.88).

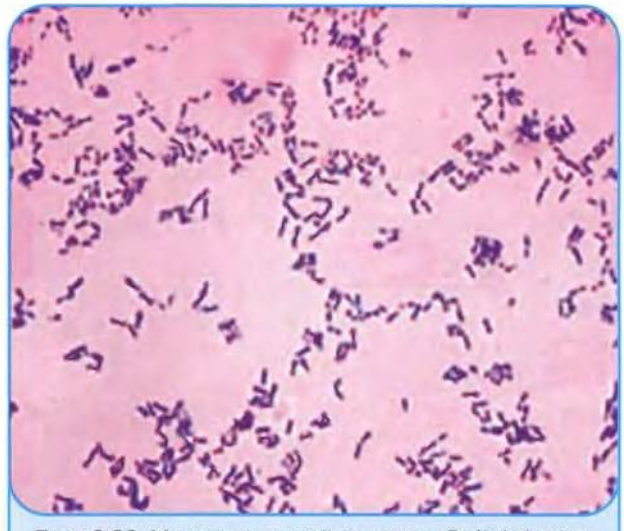


Рис. 3.88. Мазок из чистой культуры C. diphtheriae. Окраска щелочной синькой Леффлера

Таблица 3.36. Коринебактерии, наиболее клинически значимые в патологии человека

Виды рода Corynebacterium	Болезнь
C. diphtheriae	Дифтерия
C. ulcerans*	Ангина у иммунодефицитных лиц
C. jeikeium (группа JK)	Септицемия, инфекции мягких тканей
C. urealyticum (группа D2)	Инфекции мочевого тракта (пиелонефрит, цистит и др. оппортунистические инфекции)
C. minutissimum	Эритразма, оппортунистические инфекции
C. xerosis	Оппортунистические инфекции
C. pseudodiphtheriticum	Эндокардит, оппортунистические инфекции
C. striatum	Оппортунистические инфекции
Arcanobacterium (ранее Corynebacterium) haemolyticum	Хронические тонзилиты, поражения кожи

*C. ulcerans — вид мелких палочковидных грамположительных бактерий рода Corynebacterium. Иногда из-за наличия профага продуцирует дифтериеподобный экзотоксин. Штаммы C. ulcerans продуцируют также фосфолипазу D. Представители вида родственны C. diphtheriae. Являются патогенами для крупного рогатого скота. Возможно заражение человека через молоко больных коров. Вызывают дифтериеподобные заболевания, фарингит, поражения кожи у лиц с иммунодефицитами.

Имеют микрокапсулу. Неподвижны. Факультативные анаэробы. Выделяют 4 биовара: gravis, mitis, intermedius, belfanti.



Рис. 3.89. Колонии C. diphtheriae gravis (слева) — крупные матовые, выпуклые в центре с радиальной исчерченностью и неровными краями («маргаритки») и mitis (справа) — мелкие, черные, гладкие, блестящие с ровными краями

Дифтерийные палочки могут быть токсигенными (продуцирующими экзотоксин) и нетоксигенными. Образование экзотоксина зависит от наличия в бактериях профага, несущего tox-ген, кодирующий образование токсина. При заболевании все изоляты тестируются на токсигенность — продукцию дифтерийного экзотоксина (см. реакция преципитации).

Микробиологическая диагностика. Исследуют слизь и пленку из очагов поражения. *Бактериоскопический метод* имеет ориентировочное значение: мазок окрашивают щелочной метиленовой синькой Леффлера или уксусно-кислой толуидиновой синькой, а другой мазок — по Граму. Зерна волютина метахроматически окрашиваются метиленовым синим в темно-бордовый цвет (клетка окрашивается в синий цвет). *Бактериологический метод*: посев на среду Клауберга II, хинозольную среду Бучина, модифицированную среду Тинсдаля (цистин-теллуритсывороточная среда), кровяной агар, на плотную сывороточную среду для выявления продукции цистиназы (проба Пизу — коричневый ореол вокруг посева «уколом»), на среды Гисса, на среду для определения токсигенности возбудителя (преципитация в геле) и др. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР.

Специфическая профилактика. В качестве вакцины применяют дифтерийный анатоксин, входящий в состав препаратов АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина), АДС и АД. Препарат вводится грудным детям, начиная с трехмесячного возраста. Ревакцинацию проводят с помощью АДС. Людям, ранее иммунизированным, но не имеющим достаточно напряженного антитоксического иммунитета, при контакте с больными вводят дифтерийный анатоксин. Ранее неиммунизированным — дифтерийный анатоксин + антитоксическую сыворотку. Последнюю, как и при лечении, вводят дробно по Безредке (профилактика анафилактического шока).

Таблица 3.37 Факторы вирулентности **Corynebacterium diphtheriae**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Белковый экзотоксин (гистотоксин) состоит из А- и В-субъединиц	Нарушает синтез белка, поражая клетки миокарда, надпочечников, нервных ганглиев
Гликолипид (6-6′-диэфир-трегалозы)	Нарушает фагоцитоз
Гиалуронидаза	Нарушают проницаемость ткани
Нейраминидаза	

Микобактерии (род Mycobacterium)

Микобактерии — палочковидные бактерии рода Mycobacterium, широко распространенные в почве, воде и среди людей. Род Mycobacterium состоит из 74 видов. Они вызывают *туберкулез, проказу, микобактериозы*. Типовой вид — M. tuberculosis.

Микобактерии — палочковидные бактерии (0,2–0,7 x 1,0–10 мкм), иногда ветвящиеся, нитевидные и мицелиоподобные с гомогенной или зернистой цитоплазмой. Грамположительные (окрашиваются плохо). Неподвижны. Имеют микро-

Таблица 3.38. Культивируемые микобактерии, обнаруживаемые в клинических образцах

Медленно растущие			Быстро растущие	
Возбудители туберкулеза	Нехромогенные	Хромогенные	Нехромогенные	Хромогенные
M. tuberculosis	M. avium complex	M. kansasii	M. fortuitum	M. phlei
M. africanum	M. xenopi	M. marinum	M. chelonae	M. vaccae
M. bovis	M. haemophilum	M. simae	M. abscessus	
	M. malmoense	M. asiaticum	M. mucogenicum	
	M. shimoidei	M. xenopi	M. smegmatis	
	M. genavense	M. gordonae		
	M. celatum	M. scrofulaceum		
	M. ulcerans	M. szulgai		
	M. terrae complex	M. flavescens		
	M. triviale			
	M. gastri			

капсулу. Аэробы. Содержат в клеточной стенке большое количество липидов, миколовых кислот и арабиногалактан, липоарабиноманнан и пептидогликан. Плохо воспринимают анилиновые красители, окрашиваются по Цилю—Нильсену и флюорохромами (аурамин). Устойчивы к кислотам, спирту, щелочам. Все виды делятся на медленно растущие (появление видимого роста после 7 дней) и быстро растущие (появление видимого роста до 7 дней). Некоторые виды микобактерий (M. leprae) не культивируются. 23 медленно растущих вида и 5 быстро растущих видов микобактерий связаны с патологией человека. 95 % инфекций вызываются патогенными (M. tuberculosis, M. leprae) и условно-патогенными микобактериями (M. avium-intracellulare, M. kansasii, M. marinum, M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus и др.) — возбудителями микобактериозов. Микобактерии родственны родам Nocardia, Rhodococcus, Corynebacterium, представители которых имеют миколовые кислоты.

Микобактерии туберкулеза (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum)

Микобактерии туберкулеза — бактерии рода Mycobacterium. Вызывают *туберкулез* (от лат. *tuberculum* —бугорок) — хроническую инфекцию человека и животных, протекающую с образованием гранулем и творожистоперерожденных очагов; сопровождается поражением различных органов. Возбудители: M. tuberculosis (человеческий вид — в 92 % случаев туберкулеза), M. bovis (бычий вид — в 5 % случаев), M. africanum (в 3 % случаев). Основной механизм заражения — аэрогенный (воздушно-капельный, воздушно-пылевой), реже — алиментарный и контактный.

Возбудители — полиморфные бактерии: длинные тонкие палочки (M. tuberculosis), короткие толстые палочки (M. bovis) или слегка изогнутые, слабо ветвящиеся палочки, напоминающие грибы (название рода Mycobacterium от Mycetes — грибы + bacterium). Микобактерии туберкулеза плохо воспринимают красители и окрашиваются карболовым фуксином по Цилю—Нильсену в красный цвет (рис. 3.90 и 3.91). Грамположительны (окрашиваются плохо). Неподвижны. Имеют микрокапсулу. Наружный слой клеточной стенки содержит много липидов, представляющих арабиногалактан-миколат, состоящий из D-арабинозы, D-галактозы и миколовых кислот. Липиды определяют спирто-, кислото-, щелочеустойчивость. Основным фактором вирулентности M. tuberculosis является корд-фактор (англ. *cord* — жгут, веревка) — липид (6′-6′-димиколат трегалозы), вызывающий формирование микроколоний в виде «кос» и жгутов (рис. 3.92). M. tuberculosis — аэроб, а M. bovis, M. africanum — микроаэрофилы. Могут образовывать L-формы (см. рис. 3.6).

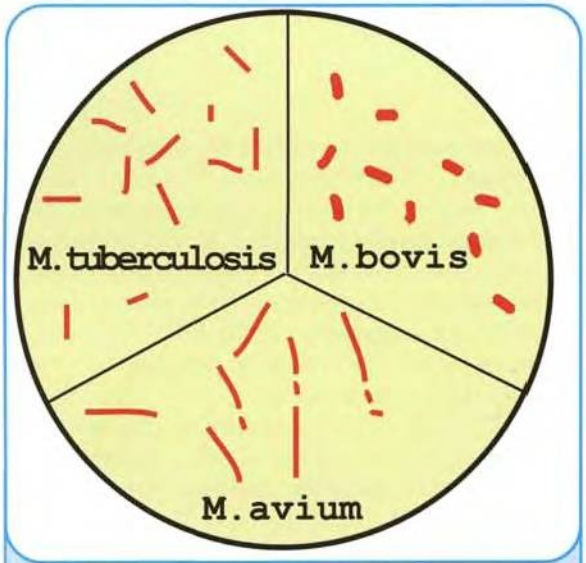


Рис. 3.90. Туберкулезные палочки в чистой культуре (рисунок)

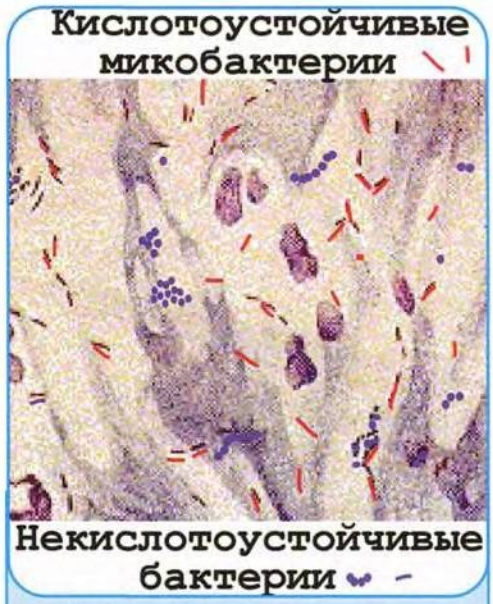


Рис. 3.91. M. tuberculosis в мазке из мокроты (рисунок). Окраска по Цилю—Нильсену

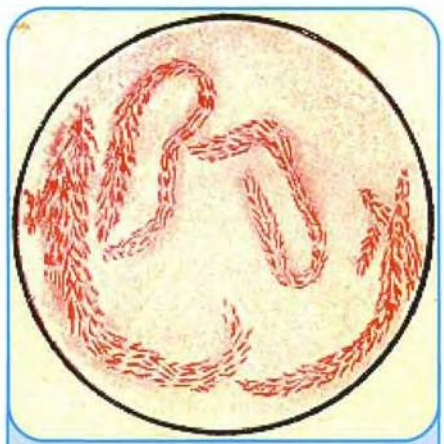


Рис. 3.92. Микроколонии (корд-фактор) M. tuberculosis: палочки, расположены в виде «косы», жгутов

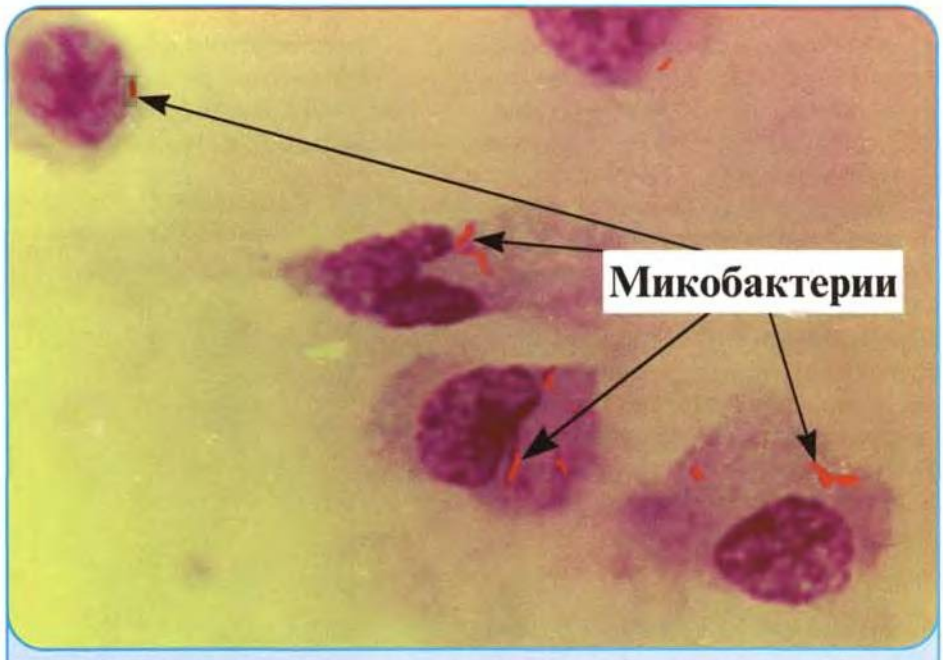


Рис. 3.93. Незавершенный фагоцитоз микобактерий. Окраска по Цилю—Нильсену



Рис. 3.94. Электронограмма ультратонкого среза клетки M. tuberculosis, делящейся путем формирования перегородки деления с последующим расхождением клеток (препарат Д. Д. Меньшикова)

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: микроскопия мазков (окраска по Цилю—Нельсену) из патологического материала, в т. ч. из обогащенной мокроты гомогенизацией или флотацией. *Бактериологический метод*: посев на среду Левенштейна—Иенсена и др., микрокультивирование по Прайсу и др. *Серологический метод*: РПГА, ИФА. *Биологический метод*: заражение морских свинок и кроликов. Кожно-аллергические пробы путем внутрикожного введения туберкулина. Более точная — проба Манту. Положительная реакция развивается через 6–10 недель после проникновения возбудителя. Препараты: туберкулин Коха, или альт-туберкулин (стерильный фильтрат культуры микобактерий); очищенные белковые дериваты — PPD и PPD-Л, производные альт-туберкулина. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР; метод генной дактилоскопии возбудителя — Саузерн-блот-гибридизация с использованием инсерционного элемента (IS) в качестве зонда.

Специфическая профилактика. Применяется живая вакцина BCG (БЦЖ), впервые полученная Кальметтом и Гереном из бычьего типа туберкулезной палочки путем многократных пересевов на картофельно-глицериновой среде с желчью. Вакцину вводят ребенку внутрикожно на 2–5-й день после рождения и далее в сроки календаря прививок. Ослабленным детям вводят менее реактогенную вакцину BCG-M.

Таблица 3.39. Классификация нетуберкулезных микобактерий по Runyon

Группа I. Фотохромогенные	Группа II. Скотохромогенные	Группа III. Нехромогенные (непигментированные) медленно растущие		Группа IV. Быстрорастущие
M. kansasii	M. szulgai	M. avium-intracellulare	M. malmoense	M. fortuitum
M. marinum	M. scrofulaceum		M. shimoidei	M. chelonae
M. simae	M. xenopi	M. genavense	M. celatum	M. abscessus
M. asiaticum	M. lentiflavum	M. haemophilum	M. braderi	M. mucogenicum
M. intermedium	M. interjectum		M. ulcerans*	M. peregrinum

Таблица 3.40. Особенности некоторых нетуберкулезных бактерий

Вид	Резервуар	Основные поражения
M. kansasii	Окружающая среда	Туберкулезоподобные (легочные и внелегочные) поражения
M. avium-intracellulare	Окружающая среда, птицы	
M. scrofulaceum	Окружающая среда	Лимфадениты
M. fortuitum	Окружающая среда	Кожные абсцессы
M. marinum	Окружающая среда, вода	Кожные гранулемы
M. ulcerans*	Окружающая среда	Кожные язвы (язва Бурули)
M. chelonae	Окружающая среда	Абсцессы кожи и тканей

* Относится к M. tuberculesis complex

Возбудители микобактериозов (условно-патогенные микобактерии)

Условно-патогенные микобактерии, или нетуберкулезные микобактерии, вызывают *микобактериозы* (туберкулезоподобные заболевания), сопровождающиеся поражением легких, лимфоузлов, кожи. Распространены в почве, воде, продуктах питания, на растениях, в выделениях животных.

Runyon E. H. классифицировал нетуберкулезные микобактерии, вызывающие микобактериозы, на 4 группы по скорости их роста и способности продуцировать пигменты (желтые каротиноиды) при наличии или отсутствии света:

Группа I — фотохромогенные, образующие пигменты только при росте на свету;

Группа II — скотохромогенные, образующие пигменты в темноте и на свету;

Группа III — нехромогенные (непигментированные), медленно растущие, не образующие пигмента;

Группа IV — быстрорастущие.

Микобактерии проказы (лепры) — Mycobacterium leprae

Mycobacterium leprae — вид бактерий рода Mycobacterium. Вызывают *проказу* (лепру, или болезнь Гансена) — редко встречающееся хроническое гранулематозное заболевание, протекающее в виде 3 клинических форм — лепроматозной, туберкулоидной и недифференцированной. Поражаются кожа, слизистые оболочки и периферическая нервная система, верхние дыхательные пути, глаза, яички. Заражение происходит от человека к человеку воздушно-капельным и контактным путем. M. leprae — облигатный внутриклеточный паразит; на питательных средах не растет; культивируется на животных (только на броненосцах).

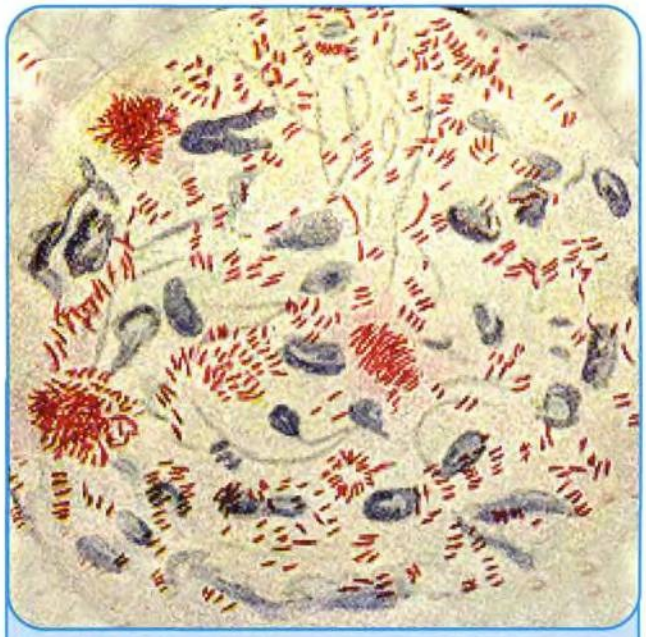


Рис. 3.95. Рисунок M. leprae в лепрозном бугорке. Окраска по Цилю—Нильсену.
M. leprae — по морфологическим и тинкториальным признакам сходны с туберкулезными палочками; отличаются меньшей кислотоустойчивостью. Окрашиваются по Цилю—Нильсену в красный цвет. Неподвижны. Время генерации 11–30 дней. Располагаются внутриклеточно: параллельными рядами, наподобие пачки сигар, очень редко поодиночке или под углом

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: в мазках из соскоба кожи, препаратах из лепром, окрашенных по Цилю—Нильсену, обнаруживают внутриклеточно параллельно расположенные кислотоустойчивые палочки. Возбудитель выявляется, обычно, только при лепроматозной форме болезни. *Кожно-аллергическая проба* путем внутрикожного введения лепромина (суспензии убитых микобактерий лепры, полученных из лепром больного человека или броненосца): ранняя реакция развивается через 48 ч (реакция Фернандеса), поздняя реакция — через 3–4 недели (реакция Мицуды). При лепроматозной форме реакция Мицуды отрицательная, а при туберкулоидной — резко положительная (диаметр более 5 мм). *Биологическая проба* — заражение броненосцев.

Актиномицеты (род Actinomyces)

Актиномицеты — условно-патогенные палочковидные или нитевидные (10–50 мкм) ветвящиеся бактерии рода Actinomyces (от греч. *actis* — луч, *mykes* — гриб). Образуют, как и грибы, мицелий — нитевидные переплетающиеся клетки. Являются представителями нормальной микрофлоры полости рта, реже — ЖКТ, влагалища; обитают в почве. Род состоит из 17 видов. Наиболее патогенны для человека A. israelii, A. naeslundii, A. viscosus, A. odontolyticus, A. pyogenes, A. meyeri, которые вызывают *актиномикоз* — заболевание, протекающее в виде хронического гнойного воспаления с развитием гранулем, абсцессов и свищей. В пораженных тканях образуют друзы в виде беловатых зерен, состоящие из густо переплетенных гиф. От них отходят радиально к периферии, наподобие лучей, гифы с утолщениями на концах. Типовой вид — A. bovis.

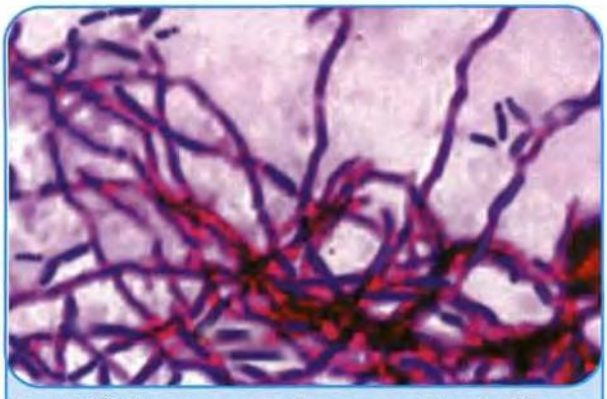


Рис. 3.96. Мазок из чистой культуры A. bovis. Окраска по Граму.
Актиномицеты при делении путем фрагментации могут образовывать тонкие прямые, слегка изогнутые палочки (0,2–1,0 х 2,0–5,0 мкм), часто с утолщениями на концах, располагаясь одиночно, парами, в виде букв «V», «Y», или скоплений, напоминающих палисадник. Неподвижны. Грамположительны, некислотоустойчивы или кислотоустойчивы. На воздушных гифах (клетках) актиномицетов образуются споры, служащие для размножения. Облигатные или факультативные анаэробы

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* экссудата или гнойного отделяемого из очагов поражения, мочи, испражнений, секционного материала, биоптата для обнаружения друз. Для подтверждения диагноза — выделение и идентификация возбудителя.

Нокардии (род Nocardia)

Нокардии — ветвящиеся бактерии рода Nocardia, относятся к нокардиоформным актиномицетам. Род состоит из 12 видов. Наибольшее значение в патологии человека имеют N. asteroides, N. brasiliensis, N. ottitidiscaviarum. Широко распространены в почве. Вызывают нокардиоз и мицетому. Обычно развиваются у больных с ослабленным иммунитетом (например, при лейкозах, ВИЧ-инфекции, после лечения кортикостероидами и др.). Заболевания экзогенные; от человека к человеку не передаются. Заражение происходит аэрогенно (бронхопневмонии), при попадании нокардий через поврежденую кожу (мицетома, целлюлиты, подкожные абсцессы) или поврежденную роговицу. Типовой вид — N. asteroides.

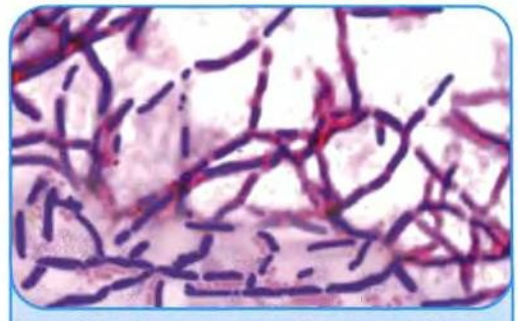


Рис. 3.97. Мазок из чистой культуры N. asteroides. Окраска по Граму.
При росте на питательных средах ветвящиеся нити (гифы, диаметр около 1,5 мкм) бактерий фрагментируются на палочковидные и кокковидные формы (диаметр 0,3–1,3 мкм). Грамположительны и грамвариабельны. Нокардии имеют клеточную стенку подобную клеточной стенке микобактерий: содержат миколовые кислоты, кислотоустойчивы. Капсул не образуют. Неподвижны. Аэробы

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: микроскопия мазков (окрашенных по Граму, Цилю—Нильсену) из мокроты, гнойного отделяемого, ликвора, биоптатов (выявление несептированных палочек, тонких нитей). *Бактериологический метод*: посев на питательные среды с последующей идентификацией возбудителя.

Бифидобактерии (род Bifidobacterium)

Бифидобактерии — одни из главных представителей нормальной микрофлоры человека. Род Bifidobacterium насчитывает свыше 20 видов. Типовой вид — Bifidobacterium bifidum. Основное место обитания бифидобактерий — тонкая и толстая кишка. Бифидобактерии защищают организм от патогенной микрофлоры и подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов, особенно у детей первого года жизни. Они вырабатывают витамины группы В, оказывают иммуностимулирующее действие. В норме количество бифидобактерий у детей — от 10^{10} до 10^{11} КОЕ/г, у взрослых — от 10^{9} до 10^{10} КОЕ/г фекалий. Снижение числа бифидобактерий в нормальной микрофлоре — важный показатель дисбиоза (дисбактериоза), сопровождающегося нарушением пищеварения. Препараты из живых бифидобактерий — эубиотики (бифидумбактерин и др.), а также молочные продукты, содержащие бифидобактерии; применяются для коррекции дисбиоза.



Рис. 3.98. Мазок из чистой культуры B. bifidum. Окраска по Граму
Бифидобактерии — грамположительные полиморфные палочки (0,5–1,3 х 1,5–8,0 мкм), обычно слегка изогнутые или ветвящиеся (часто в форме латинских букв «Y», «X»), нередко с утолщениями на концах. Неподвижны. Облигатные неспорообразуюшие анаэробы

Микробиологическая диагностика. *Бактериологический метод*: для выделения бифидобактерий используют среду Блаурокка. Посев производят из 10^{-5}, 10^{-7} и 10^{-9} разведений либо методом агаровых столбиков в полужидкой питательной среде, либо на чашке Петри с их инкубацией в анаэробных условиях при 37,5–38,0 °С в течение 48 часов.

Эубактерии (род Eubacterium)

Эубактерии — бактерии рода Eubacterium, состоящего из 38 видов. Типовой вид — E. limosum. Полиморфные бактерии, значительно варьирующие в размерах (0,2–2,0 х 0,3–10,0 мкм) и форме: от кокковидых до длинных палочковидных. Грамположительны. Спор не образуют. Подвижность вариабельна. Строгие анаэробы. Являются представителями нормальной микрофлоры кишечника. Эти бактерии имеют низкую вирулентность и являются контаминантами. Чтобы подтвердить их этиологическую роль, они должны быть выделены повторно, в больших количествах и в отсутствие других патогенных микробов.

Пропионибактерии (род Propionibacterium)

Пропионибактерии — условно-патогенные палочковидные бактерии рода Propionibacterium. Являются нормальными обитателями кожи, конъюнктивы, наружного уха, ротоглотки, а также гениталий у женщин. Встречаются в сырах и других молочных продуктах. Известны 9 видов, из которых в патологии человека наибольшую роль как условно-патогенные бактерии играют P. acnes и P. propionicus. Типовой вид — P. freudenreichii.

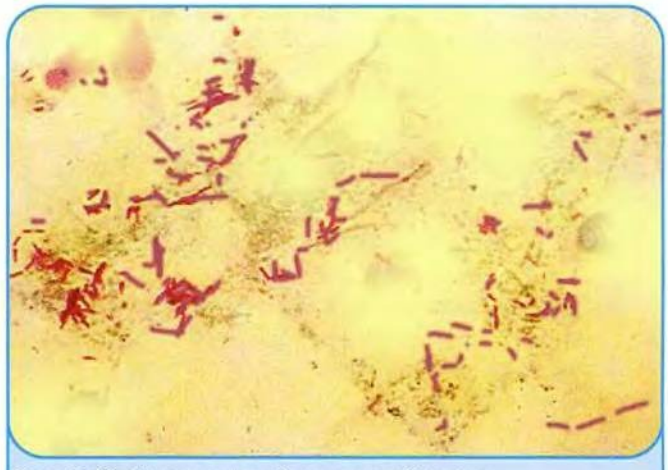


Рис. 3.99. Мазок чистой культуры P. acnes.
Пропионибактерии — полиморфные неправильной формы палочки (0,5–0,8 х 1–5мкм), встречаются кокковидные и слегка ветвящиеся формы. Располагаются одиночно, короткими цепочками или небольшими скоплениями. Грамположительны. Неподвижны. Спор не образуют. Факультативные анаэробы, лучше растут в анаэробных условиях

Таблица 3.41. Характеристика клинически наиболее значимых пропионибактерий

Виды	Роль в патологии
P. acnes	Акне, оппортунистические инфекции
P. propionicus	Актиномикозоподобные заболевания, воспаление слезного канала, экспериментальные абсцессы у животных

Мобилункусы (род Mobiluncus)

Мобилункусы — условно-патогенные бактерии рода Mobiluncus, обнаруживающиеся в значительном количестве при бактериальном вагинозе и вагините. У здоровых женщин мобилункус встречается реже и в незначительном количестве. Возможна передача бактерий при половых контактах. Род состоит из 2 видов: M. curtisii (с двумя подвидами) и M. mulieris. Точная роль в патогенезе вагинозов не установлена.

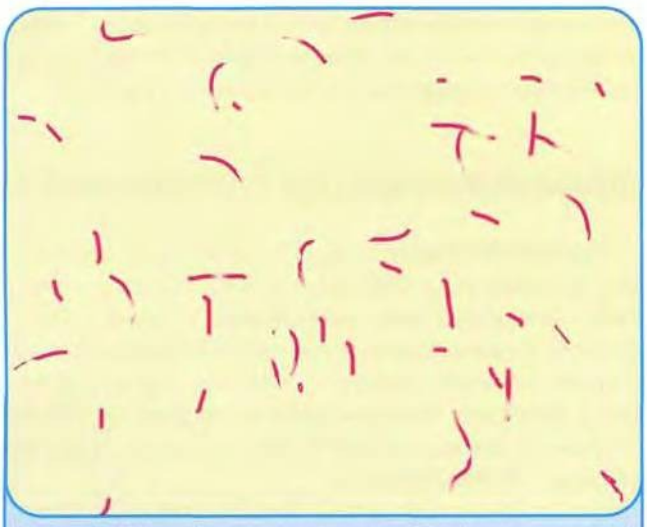


Рис. 3.100. Чистая культура Mobiluncus curtisii (Falcivibrium grandis). Окраска по Граму.
Мобилункусы — тонкие изогнутые палочки, часто с конусовидными концами (0,4–0,6 х 1,2–4,0 мкм). Форма и величина бактерий изменчивы. Грамотрицательны или грамвариабельны, однако клеточная стенка имеет строение грамположительных бактерий. Подвижны. Облигатные неспорообразующие анаэробы. Культивируются с трудом

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* мазка из вагинального отделяемого, окрашенного по Граму. *Бактериологический метод* получения чистой культуры в анаэробных условиях.

Трепонемы (род Treponema)

Трепонемы (от греч. *trepo* — вращаться + *nema* — нить) — извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Treponema, семейству Spirochaetaceae, порядку Spirochaetales. Патогенны для человека — T. pallidum с 3 подвидами (pallidum, endemicum, pertenue) и T. carateum, которые вызывают трепонематозы — *сифилис* и невенерические заболевания (*беджель, фрамбезию и пинту*); они не культивируются на питательных средах. Остальные трепонемы обнаруживаются в полости рта, в кишечном тракте и половых путях у людей и животных. Среди них T. denticola, T. minutum, T. refringens, T. scoliodontum, T. vincentii — культивируются и не ферментируют углеводы; T. briantii, T. pectinovorum, T. phagedenis, T. saccharophilum, T. socranskii, T. succinifaciens — культивируются и ферментируют углеводы. T. vincentii в ассоциации с фузобактериями вызывает фузоспирохетоз (язвенно-некротическая ангина Венсана—Плаута). Типовой вид — T. pallidum (бледная трепонема).

Трепонемы — тонкие спиралевидные грамотрицательные бактерии (0,18 х 6–20 мкм) с различным числом завитков. В живом состоянии на жидких средах осуществляют разнообразные движения: вперед и назад, вращательные или маятникообразные. На полужидких и плотных средах передвигаются змееподобно. Плохо окрашиваются красителями. По Романовскому—Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Применяют окраску методом импрегнации серебром (рис. 3.101). Хорошо видны при темнопольной или фазоконтрастной микроскопии. Имеют несколько периплазматических жгутиков. Внутри клетки обнаружены внутрицитоплазматические филаменты. Анаэробы или микроаэрофилы.

Возбудитель сифилиса (Treponema pallidum, подвид pallidum)

Treponema pallidum подвид pallidum (T. pallidum — бледная трепонема) — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Treponema. T. pallidum вызывает *сифилис*, характеризующийся первичным аффектом (твердый шанкр), высыпаниями на коже и слизистых оболочках с последующим поражением различных органов и систем. Заражение происходит половым путем, реже — контактно-бытовым, трансплацентарным путями и через кровь. Заболевания протекают циклически: первичный сифилис, вторичный, третичный. Иммунитет после перенесенной болезни не развивается. Антитела являются свидетелями процесса.



Рис. 3.101. Рисунок препарата Treponema pallidum в мазке из твердого шанкра. Импрегнация спирохет серебром

Таблица 3.42. Патогенные представители рода **Treponema**

Вид	Подвид	Болезнь
T. pallidum	pallidum	Сифилис
	endemicum	Эндемический сифилис (беджель, невенерический сифилис детского возраста)
	pertenue	Фрамбезия (тропическая гранулема, невенерический сифилис)
T. carateum		Пинта (карате) — распространена гл. обр. в странах Латинской Америки



Рис. 3.102. T. pallidum в темном поле



Рис. 3.103. Реакция иммунофлюоресценции

T. pallidum — тонкие штопорообразно закрученные нити (0,18 х 6–20 мкм) с 8–12 мелкими завитками. По Романовскому—Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Слабо окрашиваются анилиновыми красителями, окрашиваются серебрением. Хорошо видны при темнопольной и фазовоконтрастной микроскопии. Имеют 8–12 периплазматических жгутиков. Движения — поступательные, вращательные и маятникообразные. Анаэробы или микроаэрофилы. В организме возбудитель сифилиса может инцистироваться и образовывать L-формы. Антигены — специфический термолабильный белковый и неспецифический липоидный, сходный с кардиолипином, экстрагируемым из сердца быка.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопия* в темном поле: материал для исследования — отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из высыпаний кожного покрова. *Иммунофлюоресценция* (РИФ) мазка, окрашенного иммунной антитрепонемной сывороткой, меченной флюорохромом. *Серодиагностика*: а) с кардиолипиновым антигеном; б) с трепонемным антигеном. Для ориентировочной диагностики ставят: реакцию VDRL (Venereal disease research laboratory) — микропреципитацию кардиолипинового антигена с сывороткой крови больного (микрореакция преципитации), реакцию Вассермана (РСК). Окончательный диагноз ставят: на основании РИФ с тканевым штаммом T. pallidum (непрямой метод), ИФА и РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем) для выявления антител. Применяют также РПГА с трепонемным эритроцитарным диагностикумом.

Возбудитель эндемического сифилиса (Treponema pallidum, подвид endemicum)

Treponema pallidum подвид endemicum (T. bejel) — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Treponema. Вызывает *беджель*, или *эндемический сифилис* (невенерический сифилис детского возраста), сопровождающийся сыпью на коже и слизистых оболочках, развитием кондилом и гуммозных проявлений. Морфологически неотличим от бледной трепонемы (T. pallidum). Путь передачи — контактно-бытовой.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод* — обнаружение возбудителя в мазках из экссудата, регионарных лимфатических узлов, биоптатов очагов поражения. *Серологический метод* сходен с серологической диагностикой сифилиса, однако титры антител ниже, чем при сифилисе.

Treponema pallidum подвид pertenue

Treponema pallidum подвид pertenue — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Treponema. Вызывает *фрамбезию* (тропическая гранулема, невенерический сифилис) — хроническую инфекцию населения стран с тропическим климатом; сопровождается развитием первичных и вторичных поражений в виде узловатых или пустулезных папул и язвенно-гуммозных образований (фрамбезиомы), подвергающихся распаду. Путь передачи — контактно-бытовой и через предметы обихода. Возбудитель характеризуется хаотическими движениями, вызывает кожные поражения у кроликов и хомяков и не вызывает — у морских свинок.

Таблица 3.43. Подвиды **T. pallidum** и вызываемые ими болезни

Вид	Подвид	Болезнь
T. pallidum	pallidum	Сифилис
	endemicum	Эндемический сифилис (беджель, невенерический сифилис детского возраста)
	pertenue	Фрамбезия (тропическая гранулема, невенерический сифилис)

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: обнаружение возбудителя в темном поле из материала кожных поражений. *Серологический метод*: обнаружение антител в РСК и РИФ.

Treponema carateum

Treponema carateum — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Treponema. У населения стран с тропическим климатом (главным образом, в странах Латинской Америки) вызывает *пинту* (пятнистая болезнь) — хроническую инфекцию из группы бытовых трепонематозов. Пинта сопровождается развитием одиночных или множественных пятен красного или сине-фиолетового цвета, со временем депигментирующихся. Путь передачи — контактный.

Возбудитель характеризуется несколькими периплазматическими жгутиками, менее упорядоченными завитками и движением, чем у T. pallidum, относится к некультивируемым трепонемам, вызывает кожные поражения у кроликов и морских свинок (но не у хомяков).

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод:* обнаружение T. carateum в биоптатах из очагов поражения. *Серологический метод*: обнаружение антител в РСК и РИФ со специфическими диагностикумами.

Боррелии (род Borrelia)

Боррелии (Borrelia) — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к порядку Spirochaetalis, семейству Spirochaetaceae, роду Borrelia. Вызывают *боррелиозы* (болезнь Лайма, эпидемический и эндемический возвратные тифы). Передаются человеку через укусы членистоногих (вшей, клещей). Род Borrelia насчитывает около 40 видов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеют: возбудитель эпидемического возвратного тифа (B. recurrentis); возбудители болезни Лайма (B. burgdorferi, B. garinii, B.afzelii); возбудители эндемического возвратного тифа (B. duttonii, B. persica и др.). Типовой вид — B. anserina. Обитают у вшей, клещей, грызунов.

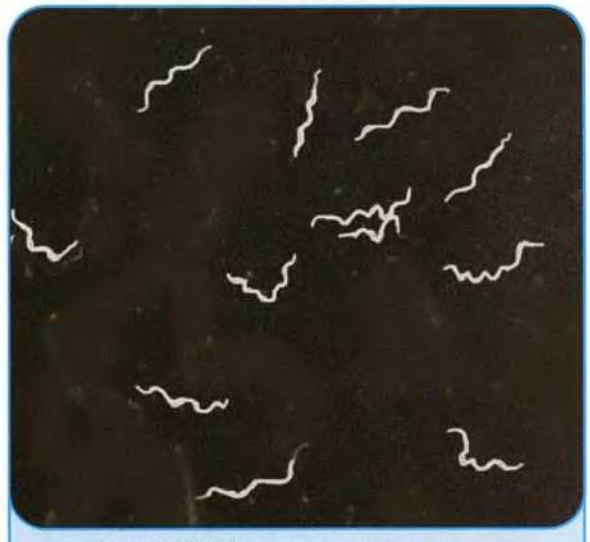


Рис. 3.105. Боррелии в темном поле

Боррелии — тонкие спиральные бактерии, (диаметр 0,2–0,5 мкм, длина 5,0–25 мкм), имеющие 3–10 крупных завитков. Окрашиваются по Романовскому—Гимзе в сине-фиолетовый цвет. Спор и капсул не образуют. Подвижны: имеют от 7 до 30 периплазматических фибрилл (жгутиков). Имеют уникальный геном в виде линейной хромосомы и линейной кольцевой плазмиды. Хорошо видимы в темном поле и в фазово-контрастном микроскопе. Для них характерны вращательные движения с волнообразными колебаниями. Микроаэрофилы и облигатные анаэробы.

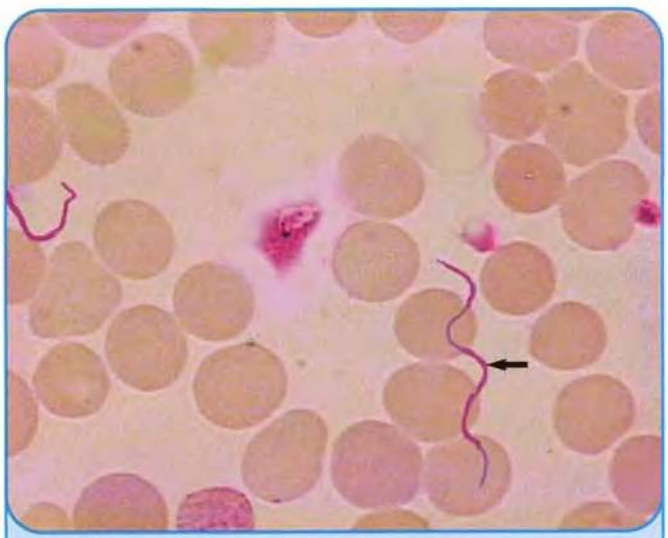


Рис. 3.104. Боррелия в мазке из крови больного возвратным тифом. Окраска по Романовскому—Гимзе

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопия* мазков крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе, для обнаружения возбудителя во время приступа лихорадки при возвратных тифах. *Бактериоскопия* биоптатов кожи, синовиальной жидкости суставов, цереброспинальной жидкости при болезни Лайма. *Серологический метод*. В реакциях ИФА, Вестерн-блот, РСК для идентификации и титрования антител (IgM) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости при болезни Лайма и возвратных тифах. *Молекулярно-генетический метод*. ПЦР для идентификации возбудителя в исследуемом материале.

Специфическая профилактика. При возвратных тифах специфическая профилактика отсутствует. Разрабатываются цельноклеточная и рекомбинантная вакцины для профилактики болезни Лайма.

Таблица 3.44. Характеристика боррелий, переносимых членистоногими

Вид	Переносчик	Резервуар	Распространенность	Болезнь
B. recurrentis	Платяные, реже головные вши	Человек	Повсеместно (встречается редко)	Эпидемичский возвратный тиф
B. duttonii	Клещи (Ornithodorus moubata)	Человек	Центральная, Восточная и Западная Африка	Эндемический возвратный тиф
B. hispanica	O. erraticus	Грызуны	Испания, Португалия, Африка	Клещевые возвратные тифы
B.crocidurae, B.merionesi, B.microti, B.dipodilli	O. erraticus	Грызуны	Марокко, Ливия, Египет, Турция, Иран, Кения	
B. persica	O. tholozani	Грызуны	Азия, Средиземн.	
B. caucasica	O. verrucosus	Грызуны	Кавказ, Ирак	
B. latyschewii	O. tartakowskyi	Грызуны	Центр. Азия, Иран	
B. hermsii	O. hermsi	Грызуны	Запад США	
B. turicatae	O. turicata	Грызуны	Юго-Запад США	
B. parkeri	O. parkeri	Грызуны	Запад США	
B. mazzottii	O. talaje	Грызуны	Мексика, юг США и Юж. Америка	
B. venezuelensis	O. rudis	Грызуны	Центр. и Юж. Америка	
B. brasiliensis	O. brasiliensis	?	Бразилия	?
B. graingeri	O. graingeri	?	Кения	Лабораторный случай
B. tillae	O. zumpti	Грызуны	Юг Африки	?
B. queenslandica	O. gurneyi	Грызуны	Австралия	?
B. armenica	O. alactagalis	Грызуны	Армения	?
Borrelia sp. nov.	Ornithodorus ?	?	США (Флорида)	Боррелиоз собак
Borrelia sp. nov.	Ornithodorus ?	?	Испания	Клещевой возвратный тиф
B. coriaceae	O. coriaceus	Олени, КРС	Запад США	Аборт коров
B. anserina	Argas spp.	Птицы	Повсеместно	Боррелиоз птиц
B. burgdorferi	Ixodes spp.	Грызуны	США, Европа	Болезнь Лайма
B. garinii	I. ricinus	Грызуны	Европа	
B. afzelii	I. persulcatus	Грызуны	Азия	
B. japonica	I. ovatus	Грызуны	Япония	?
B. andersonii	I. dentatus	Грызуны	США	?
B. miyamoti	I. persulcatus	Грызуны	Япония	?
B. tanukii	I. tanukii	Грызуны	Япония	?
B. turdae	I. turdus	?	Япония	?
B. valaisiana	I. ricinus	?	Англия и др.	?
B. lusitaniae	I. ricinus	?	Белоруссия, Чехия	?
B. lonestari	Amblyomma spp.	?	США	?
B. theileri	Rhipicephalus spp., Ixodes spp.	Кр. рогатый скот, лошади, овцы	Африка, Америка, Европа	Клещевой спирохетоз

Возбудитель эпидемического возвратного тифа (Borrelia recurrentis)

Borrelia recurrentis — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к порядку Spirochaetalis, семейству Spirochaetaceae, роду Borrelia. Бактерии вызывают *эпидемический (вшивый) возвратный тиф*, характеризующийся острым началом, регулярными приступами лихорадки, головными и мышечными болями, гепатолиенальным синдромом и интоксикацией. Переносчик — платяные, реже головные вши (P. humanus). Основные свойства сходны с другими боррелиями.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* нефиксированных толстой капли или мазка крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе. *Биологическая проба:* морские свинки нечувствительны к B. recurrentis.

Возбудители клещевого возвратного тифа

Возбудители клещевого возвратного тифа (клещевой лихорадки, эндемического возвратного тифа) — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относятся к порядку Spirochaetalis, семейству Spirochaetaceae, роду Borrelia, видам B. duttonii, B. persica, B. hispanica и др. (таблица 3.44. Характеристика боррелий, переносимых членистоногими). Заболевание — рецидивирующая инфекция с нерегулярными чередующимися (от 1 до 26) приступами лихорадки и поражением нервной системы. Путь передачи трансмиссивный — через укусы клещей рода Ornithodorus.

Основные свойства сходны с другими боррелиями.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* толстой капли или мазка крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе. *Биологическая проба*: заражение кровью больного морских свинок (внутрибрюшинно, через конъюнктиву или слизистую оболочку носа) с последующей, через 2–4 суток, микроскопией крови.

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi — тонкие извитые бактерии (спирохеты), относящиеся к роду Borrelia. Наряду с другими видами боррелий (B. garinii, B. afzelii) является возбудителем *болезни Лайма*, названной по городу Лайм в США, где впервые были отмечены заболевания детей с развитием мигрирующей эритемы и артрита. Болезнь Лайма — хроническая природно-очаговая инфекция с поражением кожи (мигрирующая эритема), суставов (артриты), сердечно-сосудистой и нервной систем. Путь передачи трансмиссивный — через укусы иксодовых клещей. Резервуар — мелкие грызуны.

Основные свойства сходны с другими боррелиями. Факторы вирулентности: липопротеин наружной мембраны клеточной стенки, белок теплового шока. Липид-модифицированные белки A, B, C, D, E (OSP-белки — англ. *outer surfac protein*) наружной мембраны клеточной стенки способствуют прикреплению и проникновению бактерий в клетки и отличаются изменчивостью.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — биоптаты кожи, ликвор, кровь. *Бактериоскопический метод. Серологический метод*: РИФ, ИФА. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР.

Лептоспиры (род Leptospira)

Лептоспиры — спиральные бактерии (спирохеты) порядка Spirochaetales, семейства Leptospiraceae, рода Leptospira, включающего виды L. biflexa и L. interrogans. L. biflexa — свободноживущий сапрофит, не вызывающий у человека заболеваний; L. interrogans патогенен для многих животных и человека. Патогенные представители вызывают *лептоспироз* — зоонозную инфекцию, сопровождающуюся поражением капилляров печени, почек, ЦНС; развитием геморрагий, желтухи и лихорадки. Резервуар — грызуны, крупный рогатый скот, свиньи, собаки; возбудители выделяются с мочой в воду и почву. Пути передачи — водный, алиментарный, контактный. На основании ДНК-ДНК-гибридизации выделено 7 поименованных видов патогенных лептоспир (L. interrogans — типовой вид, L. noguchii, L. weilii, L. santarosai, L. borgpetersenii, L. kirschneri, L. inadai) и 5 непоименованных (L. genomospecies 1, 2, 3, 4, 5).



Рис. 3.106. Лептоспира в темном поле

Лептоспиры — тонкие спиральные бактерии размером 0,1 х 6–24мкм, слабо воспринимающие анилиновые красители. По Романовскому—Гимзе красятся в розовый цвет. Образуют 15–30 мелких завитков. Концевые части лептоспир крючкообразно загнуты в виде букв С или S, с пуговчатым утолщением на концах. Встречаются также бескрючковые формы лептоспир. Спор и капсул не образуют. Имеют 2 периплазматических жгутика (осевые нити), отходящие от полюсов клетки. Производят разнообразные движения. Хорошо видимы в темном поле и фазово-контрастном микроскопе. Аэробы. По антигенам лептоспиры L. interrogans делятся на серогруппы и свыше 200 сероваров. Факторы вирулентности — липаза, гемолизин, плазмокоагулаза, фибринолизин, цитотоксины.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* в темном поле мазков крови: метод малочувствителен и недостаточно специфичен. *Бактериологический метод*: выделение гемокультуры в первые дни заболевания, уринокультуры и культуры из спинномозговой жидкости на 2–3 нед. Культивируют на средах с сывороткой при 28–30 °С. *Серологический метод*: РСК, реакция микроагглютинации и лизиса с сывороткой пациента и стандартным набором микроорганизмов. *Биологический метод*: внутрибрюшинное заражение морских свинок кровью, взятых в первые дни заболевания; биопроба на кроликах-сосунках. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР для обнаружения лептоспир в исследуемом материале.

Специфическая профилактика. По эпидпоказаниям иммунизируют поливалентными вакцинами, содержащими антигены наиболее часто встречающихся сероваров лептоспир.

Кампилобактерии (род Campylobacter)

Кампилобактерии — извитые бактерии рода Campylobacter (от греч. campylos — кривой, изогнутый). Обнаруживаются в ЖКТ, в полости рта и гениталиях человека и животных. Известны более 10 видов возбудителей, из них наибольшее значение в патологии человека имеют C. jejuni, C. fetus (типовой вид), C. coli. Вызывают *кампилобактериоз* — зоонозную бактериальную инфекцию, характеризующуюся преимущественным поражением пищеварительного тракта (гастроэнтерит, диарея), развитием артрита, септического тромбофлебита, септицемии, менингита. Механизм передачи — фекально-оральный. Путь передачи — пищевой и водный.



Рис. 3.107. Мазок из чистой культуры C. jejuni. Окраска по Граму.
Кампилобактерии — грамотрицательные извитые бактерии (0,2–0,5 х 0,5–5мкм), имеющие S-образную форму с одним витком и более. При старении — переходят в кокковидную форму. В мазках из патологического материала часто располагаются попарно в виде «летящей чайки». Капсул не образуют. Подвижны (по одному жгутику на одном или обоих концах). По О- и Н-антигенам подразделяются на 60 сероваров. Микроаэрофилы. Факторы вирулентности: эндотоксин, адгезины

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* мазков из фекалий, окрашенных по Граму. Применяют также фазово-контрастную микроскопию суспензии фекалий в жидкой среде. *Бактериологический метод* — для выделения чистой культуры возбудителя из фекалий, рвотных масс, промывных вод из желудка. *Серологический метод* — для выявления антител в реакциях РПГА, РСК, РА и ИФА. Экспресс-диагностика включает постановку РИФ со специфическими люминесцентными сыворотками.

Специфическая профилактика отсутствует.

Хеликобактерии (род Helicobacter)

Хеликобактерии — бактерии рода Helicobacter, включающего виды H. pylori (типовой вид), H. cinaedi, H. fennelliae, H. mustelae, H. felis, H. muridarum, H. acynomyx и H. heilmannii. Выделяются из слизистой оболочки желудка приматов и грызунов. H. pylori колонизирует слизистую оболочку желудка многих взрослых людей, до 80 % населения развивающихся стран. Некоторые виды связаны с гастритами и пептическими язвами. H. pylori, реже H. heilmannii вызывают хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному желудка, лимфому желудка. Заболевания, вызванные или ассоциированные с H. pylori, обозначают как хеликобактериозы.

Хеликобактерии — мелкие грамотрицательные бактерии (0,5–1,0 х 2,5–5 мкм), изогнутой, S-образной или слегка спиральной формы. При неблагоприятных условиях способны изменять свою морфологию и превращаться в кокковидную форму. Капсул не образуют. Подвижны: на одном из полюсов имеют от 1 до 6 жгутиков. Микроаэрофилы. Обладают большим набором факторов патогенности, способствующих их адаптации к условиям паразитизма в желудке.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori — вид бактерий рода Helicobacter; является этиологическим фактором более чем половины всех гастритов. H. pylori обнаруживается у 95 % больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70–80 % больных с язвенной болезнью желудка и в 60–70 % случаев при раке желудка. У лиц с гистологически нормальной слизистой гастродуоденальной зоной H. pylori выявляется лишь в 8–10 %. Заболевания, вызванные или ассоциированные с H. pylori, обозначают как хеликобактериозы. Механизм передачи — фекально-оральный (через инфицированную питьевую воду и овощи), орально-оральный (со слюной); возможна передача при эндоскопии или зондировании желудка (ятрогенно).

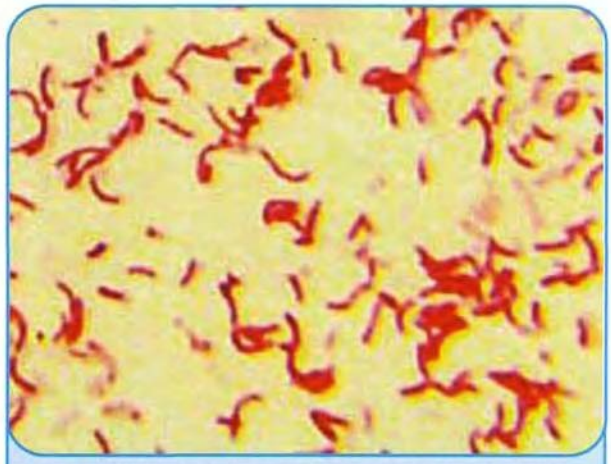


Рис. 3.108. Мазок из чистой культуры H. pylori. Окраска по Граму.
H. pylori — грамотрицательные неспорообразующие, микроаэрофильные палочки изогнутой, S-образной, формы. При неблагоприятных условиях могут превращаться в кокковидную форму. Подвижны. Обладают факторами вирулентности, обеспечивающими колонизацию слизистой оболочки желудка

Таблица 3.45. Факторы вирулентности **Helicobacter pylori**

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Уреаза	Расщепляет мочевину до аммиака и углекислого газа
Белок	Ингибитор секреции соляной кислоты
Глюкозофосфатаза	Разрушает защитный сульфомукополисахарид слизистой оболочки
Протеаза и фосфолипаза	Нарушает целостность эпителиального слоя, обеспечивая проникновение возбудителя в межклеточное пространство
Адгезины	Осуществляют прикрепление бактерий к тканям
Каталаза и алкогольдегидрогеназа	Образуют перекисные радикалы, повреждают эпителий и защищают микроб от фагоцитоза
Цитотоксины	Детерминируются генами cag A (cytotoxin-associated gene A), vag (vacuolating cytotoxin A). Вакуолизируют и повреждают клетки эпителия желудка

Методы диагностики. Инвазивные: быстрый уреазный тест с биоптатом слизистой оболочки желудка, микроскопия мазков из биоптатов; *бактериологический метод; гистологический метод;* изучение состава нуклеиновых кислот с помощью гибридизации, ПЦР; исследование желудочного сока (*бактериологический*, измерение уровня аммиака и мочевины). Неинвазивные: определение IgA-, IgM- и IgG-антител в сыворотке крови; дыхательные тесты; ПЦР (исследование слюны, фекалий и др.).

Спириллы (род Spirillum)

Спириллы — спирально извитые формы бактерий, имеющие 1–5 завитков (1,4–1,7 х 4–60 мкм), относятся к роду Spirillum. Грамотрицательны. Подвижны. По полюсам клетки имеются пучки жгутиков. Капсул не образуют. Микроаэрофилы. Встречаются в водоемах с непроточной водой. S. minus вызывает болезнь Содоку (см. ниже). Типовой вид — Spirillum volutans.

Обитают в полости рта крыс. Вызывают болезнь укуса крыс (болезнь Содоку): место укуса воспаляется, изъязвляется, развивается лимфаденит, лихорадка; появляется пятнистая сыпь на коже. В материале от больного (кровь или экссудаты) лучше обнаруживаются при темнопольной или с помощью фазово-контрастной микроскопии. Окрашиваются по Романовскому—Гимзе и при импрегнации серебром.

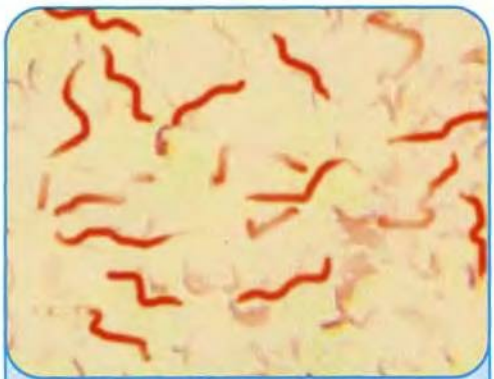


Рис. 3.109. Мазок чистой культуры Spirillum sp. Окраска по Граму.
Spirillum minus — штопорообразно извитые грамотрицательные бактерии, имеющие 2–3 завитка размером (0,2 х 3–5мкм). Спор и капсул не образуют. Подвижны (один или несколько жгутиков на каждом из полюсов). Микроаэрофилы

Микробиологическая диагностика. Основной метод — *бактериоскопический*: исследуют мазки из раневого отделяемого, крови или биоптатов лимфоузлов (микроскопия нативных препаратов при темнопольной или фазово-контрастной микроскопии; окраска мазков по Романовскому—Гимзе или серебрением). *Биологический метод*: внутрибрюшинное заражение морских свинок или мышей с последующей микроскопией мазка.

Волинеллы (род Wolinella)

Волинеллы — относятся к роду Wolinella, который состоит из 2 видов: W. succinogenes (типовой вид), W. curva. Выделены от человека из десневых карманов, при инфекциях зубного канала и другого клинического материала.

Волинеллы — изогнутые или прямые неветвящиеся палочки с закругленными или слегка заостренными концами (0,5–1,0 х 2,0–6,0 мкм). Подвижны (один полярный жгутик). Грамотрицательны. Анаэробы или микроаэрофилы.

Риккетсии и эрлихии (тип Proteobacteria, класс Alphaproteobacteria, порядок Rickettsiales)

Порядок Rickettsiales входит в тип Proteobacteria, класс альфа-протеобактерии, и включает разнообразные бактерии: риккетсии — семейство Rickettsiaceae (род Rickettsia, Orientia, Wolbachia) и эрлихии — семейство Ehrlichiaceae (род Ehrlichia и др.), характеризующиеся облигатным внутриклеточным паразитизмом и передачей членистоногими (вши, блохи и клещи). Коксиеллы (род Coxiella) исключены из семейства Rickettsiaceae и определены в самостоятельный таксон (близкое родство с легионеллами в рамках класса гамма-протеобактерий.

Риккетсии — мелкие (0,3 x 2,0 мкм) грамотрицательные палочковидные бактерии (рис. 3.111). Окружены слизистым слоем. Жгутиков нет. Аэробы. Окрашиваются по Романовскому—Гимзе и по Здродовскому, Маккиавелло, Гименес. Клеточная стенка содержит липополисахарид, пептидогликан, S-слой белка (rOmpB), липопротеин; риккетсии группы пятнистых лихорадок содержат поверхностный белок (rOmpA).

Внутриклеточное расположение варьирует: риккетсии размножаются в цитоплазме, некоторые (R. rickettsii, R. sibirica) — в ядре.

В клетках размножаются медленно — делением надвое. Патогенные виды обитают в членистоногих и позвоночных животных, в т.ч. у человека. Поражают эндотелий сосудов, клетки крови и гладкомышечные клетки.



Рис. 3.110. Риккетсии, ориенцили и эрлихии, а также «бывшие» риккетсии (коксиеллы и бартонеллы), патогенные для человека. Составлено с учетом работы А. А. Воробьева, Е. П. Лукина, А. С. Быкова (2001 г.) и по Руководству Берджи (2001 г.)



Рис. 3.111. Электронограмма ультратонкого среза R. sibirica (по В. Л. Попову)

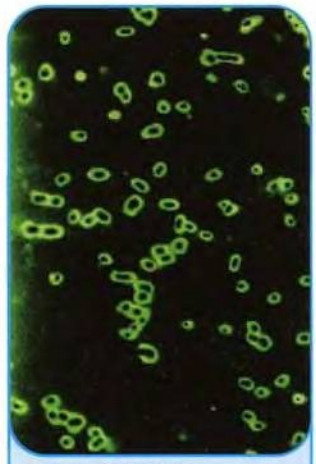


Рис. 3.113. Препарат риккетсий (РИФ)

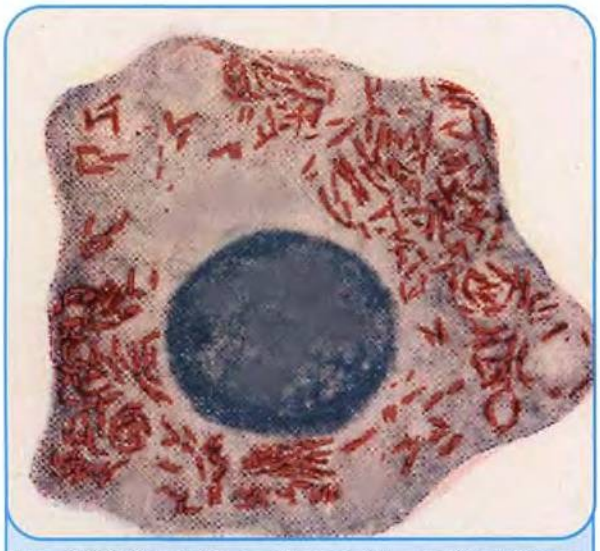


Рис. 3.112. R. typhi (ранее R. mooseri) — возбудитель эндемического крысиного (блошиного) сыпного тифа. Бактерии размножаются в цитоплазме инфицированных клеток в различных стадиях. Окраска карболфуксином и синькой (по П. Ф. Здродовскому, Е. М. Голиневич)

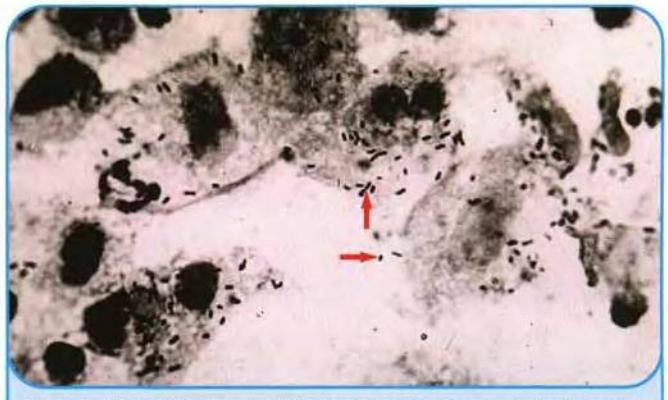


Рис. 3.114. Фазовоконтрастная микроскопия внутриклеточных риккетсий

Таблица 3.46. Распространение риккетсий

Представители	Болезни людей	Резервуар	Переносчик
Группа сыпного тифа			
R. prowazekii	Эпидемический сыпной тиф (вшивый)	Человек	Вши
R. typhi	Эндемический крысиный (блошиный) сыпной тиф	Крысы, мыши	Блохи
R. felis	Калифорнийский крысиный тиф (тиф кошачьих блох)	Опоссумы	Блохи
Группа пятнистых лихорадок (клещевых риккетсиозов)			
R. rickettsii	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	Грызуны	Клещи
R. conorii	Марсельская (средиземноморская) лихорадка	Клещи, грызуны	Клещи
R. australis	Квинслендский клещевой тиф	Клещи, грызуны	Клещи
R. akari	Везикулярный осповидный риккетсиоз	Грызуны	Клещи
R. sibirica	Североазиатский клещевой риккетсиоз	Суслики, хомяки, мыши, клещи	Клещи
R. japonica	Японская восточная пятнистая лихорадка	Клещи	Клещи
R. honei	Пятнистая лихорадка острова Флиндерс	Клещи, грызуны	Клещи

Микробиологическая диагностика. Для диагностики риккетсиозов обычно применяют *серологические реакции*. Многие риккетсии имеют общий антиген, близкий к антигену некоторых штаммов протея. Поэтому для предварительной диагностики применяли реакцию Вейля—Феликса, в которой использовали диагностикум из антигенов Proteus mirabilis. Для подтверждения диагноза применяют непрямой метод РИФ, реакцию агглютинации риккетсий, РПГА, РСК, ИФА. Используют методы ПЦР.

Специфическая профилактика осуществляется при некоторых риккетсиозах (сыпной тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор) с помощью убитых и живых вакцин.

Риккетсии, имеющие медицинское значение

Rickettsia prowazekii — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia prowazekii вызывает *эпидемический сыпной тиф* (вшивый) и *спорадический сыпной тиф* (рецидив эпидемического), сопровождающийся лихорадкой, интоксикацией, розеолезно-петехиальной сыпью, поражением нервной и сердечно-сосудистой системы. Резервуар возбудителя — человек. Переносчик — головная и платяная вши (заражение при расчесе — занос возбудителя из фекалий инфицированных вшей). Размножается в цитоплазме эндотелия сосудов, мононуклеаров человека и эпителия желудка вшей человека. У людей, переболевших сыпным тифом, через 10–40 лет может быть рецидив — болезнь Брилла—Цинссера.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: мазки окрашивают по Романовскому—Гимзе, по Здродовскому, по Маккиавелло и др. Экспресс-диагностика с помощью РИФ: в биоптатах поражений кожи определяют риккетсии, напр. R. rickettsii. *Биологический метод*: клинический материал, например кровь, вводят морским свинкам или белым мышам; возможно заражение платяных вшей, после чего они передают возбудителя чувствительным животным. *Серологический метод* (основной): непрямой метод РИФ, реакция агглютинации риккетсий, РПГА, РСК, ИФА; при первичном (эпидемическом) сыпном тифе преобладают IgM-антитела, а при болезни Брилля—Цинссера, или повторном сыпном тифе — IgG-антитела.

Специфическая профилактика. Имеется химическая сыпнотифозная вакцина, содержащая поверхностный антиген риккетсий Провачека, а также живая комбинированная сыпнотифозная вакцина (ЖКСВЕ), полученная из вакцинного штамма Е и растворимого антигена.

Rickettsia typhi (ранее Rickettsia mooseri) — грамотрицательные палочковидные бактерии семейства Rickettsiaceae, рода Rickettsia. Облигатные внутриклеточные паразиты. R. typhi вызывает *эндемический крысиный (блошиный) сыпной тиф*, сопровождающийся высокой лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью. Резервуар и источники — серая крыса, мыши и паразитирующие на них блохи (передача возбудителя — занос с фекалиями при расчесе области укуса).

Rickettsia felis — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia felis вызывает *калифорнийский крысиный тиф* (синоним тиф кошачьих блох). Заболевание сходно с крысиным сыпным тифом. В циркуляции возбудителя участвуют опоссумы. Передается кошачьими блохами.

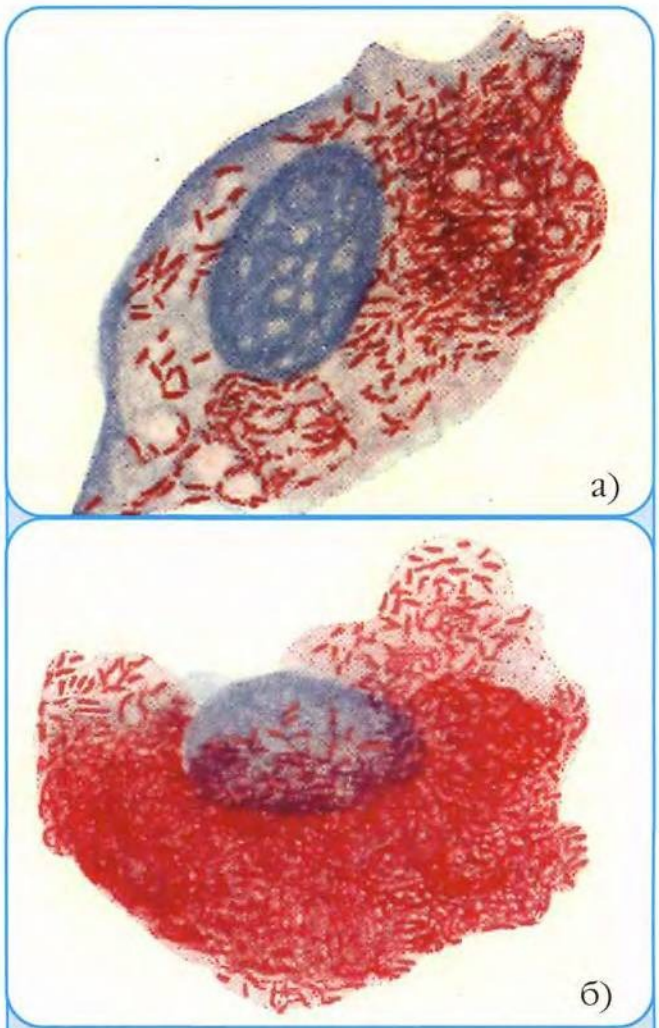


Рис. 3.115 а, б. Облигатный внутриклеточный паразитизм риккетсий. Бактерии размножаются в цитоплазме инфицированных клеток в различных стадиях. Окраска карболфуксином и синькой. Риккетсии окрашены в красный цвет. (цит. по П. Ф. Здродовскому, Е. М. Голиневич)

Rickettsia rickettsii — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia rickettsii вызывает *пятнистую лихорадку Скалистых гор*, сопровождающуюся лихорадкой, макулопапулезной и геморрагической сыпью, поражением сосудистой и нервной систем. Бактерии размножаются в цитоплазме и ядре инфицированной клетки. Резервуар и источники — полевки, белки, бурундуки, суслики, рогатый скот, собаки и, главным образом, иксодовые клещи.

Rickettsia conorii — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia conorii вызывает *марсельскую* (*средиземноморскую, «астраханскую»* и др.) *лихорадку*. Предполагают, что астраханская пятнистая лихорадка является новым видом (R. caspii), входящим в так называемый conorii-complex. Резервуар — клещи, грызуны, собаки, кошки, ежи. Переносчик — клещи. Пе-

редача возбудителя — при присасывании инфицированного клеща или аэрогенно.

Rickettsia australis Rickettsia australis — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia australis вызывает *Квинслендский (североавстралийский) клещевой тиф*. Сопровождается первичным аффектом в месте укуса клеща и полиморфной сыпью. Резервуар — мелкие грызуны и клещи. Переносчик — клещи.

Rickettsia akari — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia acari вызывает *везикулярный (осповидный) риккетсиоз*. Резервуар — домовые мыши и крысы. Переносчик — клещи.

Rickettsia sibirica — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia sibirica вызывает *североазиатский клещевой риккетсиоз*. Сопровождается первичным аффектом в месте укуса клеща, лимфаденитом, розеолезно-папулезной сыпью. Резервуар — бурундуки, суслики, хомяки, мыши, клещи. Переносчик — клещи.

Rickettsia japonica — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia japonica вызывает *японскую (восточную) пятнистую лихорадку*. Резервуар — клещи, грызуны. Переносчик — клещи.

Rickettsia honei — грамотрицательные палочковидные бактерии. Облигатные внутриклеточные паразиты. Входят в семейство Rickettsiaceae, род Rickettsia. Rickettsia honei вызывает *пятнистую лихорадку острова Флиндерс*. Резервуар — неизвестен. Переносчик — клещи.

Ориенции (род Orientia)

Ориенции — грамотрицательные палочковидные бактерии семейства Rickettsiaceae, рода Orientia. Представлены видом Orientia tsutsugamushi (ранее R. tsutsugamushi), который имеет 6 сероваров. Вызывает *кустарниковый тиф (лихорадку цуцугамуши)*, сопровождающийся первичным аффектом, лихорадкой, макулопапулезной сыпью, поражением нервной и сердечно-сосудистой систем и лимфаденопатией. Облигатные внутриклеточные паразиты. Отсутствует пептидогликан клеточной стенки. Orientia tsutsugamushi размножается только в цитоплазме. Резервуар и источники — мышевидные грызуны, краснотелковые клещи (возбудитель передают только личинки клещей).

Эрлихии (род Ehrlichia)

Эрлихии — мелкие грамотрицательные кокковидные, эллипсовидные бактерии; облигатные внутриклеточные паразиты рода Ehrlichia семейства Ehrlichiaceae. Передаются через укусы клещей. Размножаются в цитоплазматических вакуолях лейкоцитов человека, формируя характерные микроколонии (включения — «морулы», как ягоды малины). Вызывают *эрлихиозы* — заболевания, характеризующиеся лихорадкой, сыпью, миалгией, лейкопенией, тромбоцитопенией.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод*: при микроскопии мазков крови в нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах выявляют «морулы» — включения, содержащие эрлихии и напоминающие ягоды малины. *Серологический метод*: применяют непрямой метод РИФ. *Молекулярно-генетический метод* — ПЦР.

Коксиеллы (род Coxiella)

Коксиеллы (род Coxiella) исключены из семейства Rickettsiacaeae и определены в самостоятельный таксон (близкое родство к легионеллам); входят в класс гамма-протеобактерий. Представитель рода C. burnetii вызывает *Ку-лихорадку*, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией, иногда розеолезно-петехиальной сыпью, поражением легких и паренхиматозных органов. Заражение человека — от крупного и мелкого рогатого скота (овцы, козы), сумчатых крыс и других воздушно-пылевым путем. Предполагается алиментарный путь — через молоко. Среди животных возбудитель передается арагасовыми и иксодовыми клещами.

Коксиеллы — мелкие (0,3 x 1,0 мкм) грамотрицательные палочковидные, кокковидные бактерии. Размножаются (медленно — делением надвое) в цитоплазматических вакуолях. Клеточная стенка — грамотрицательного типа строения. Имеются пили, макрокапсула и капсулоподобный слизистый покров, содержащий групповой растворимый антиген. По наличию капсулы подразделяются на две фазы: I (капсульную — вирулентную) и II (некапсульную — авирулентную). Образуют спорообразные формы, устойчивы к высокой температуре и к высушиванию.

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод*: в сыворотке крови определяют антитела с помощью непрямой РИФ, реакции агглютинации, РПГА, РСК.

Специфическая профилактика. Убитая и живая вакцины из штамма М-44.

Таблица 3.47. Распространение эрлихий

Представители	Болезни людей	Резервуар	Переносчик
Группа Ehrlichia canis (возбудителя тропической панцитопении собак)			
E. chaffeensis	Моноцитарный эрлихиоз	Олени, собаки	Клещи
Группа Ehrlichia sennetsu			
E. sennetsu	Сеннетсу-эрлихиоз (инфекционный мононуклеоз)	Возможно моллюски рыб	Неизвестен
Группа Ehrlichia phagocytophila			
E. equilike (E. phagocytophila)	Гранулоцитарный (нейтрофильный) эрлихиоз	Клещи, грызуны, лошади	Клещи

Хламидии (семейство Chlamydiaceae)

Хламидии — мелкие грамотрицательные (иногда грамвариабельные) кокковидные бактерии, относящиеся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae*, роду Chlamydia. Они являются облигатными внутриклеточными паразитами, не синтезируют энергетические субстраты АТФ, ГТФ («энергетические паразиты»). Размножаются только в живых клетках хозяина. Хламидии вызывают поражения глаз, урогенитального тракта, легких и др.

Вне клеток хламидии сферические (0,3 мкм), не активны и называются элементарными тельцами (ЭТ). Они имеют цитоплазматическую мембрану и наружную мембрану клеточной стенки, между которыми расположено периплазматическое пространство. В наружной мембране имеются ЛПС, главный белок наружной мембраны и цистеиннасыщенный белок. Пептидогликана нет. Элементарные тельца попадают в эпителиальную клетку путем эндоцитоза с формированием внутриклеточной вакуоли. Увеличиваясь до 0,6–1,5 мкм, они превращаются в делящиеся ретикулярные тельца (РТ), образующие в цитоплазме скопления, окруженные мембраной вакуоли (включения). Включения не окисляются и не сливаются с лизосомами. Во включениях, образованных C. trachomatis, накапливается гликоген, выявляемый при окраске йодом. В дальнейшем из ретикулярных телец, через образование промежуточных телец, формируются элементарные тельца, выходящие из клетки путем экзоцитоза или лизиса клетки. Вышедшие из клетки элементарные тельца вступают в новый цикл, инфицируя другие клетки.



Рис. 3.116. Бинарное деление ретикулярного тельца хламидий (электронограмма ультратонкого среза)

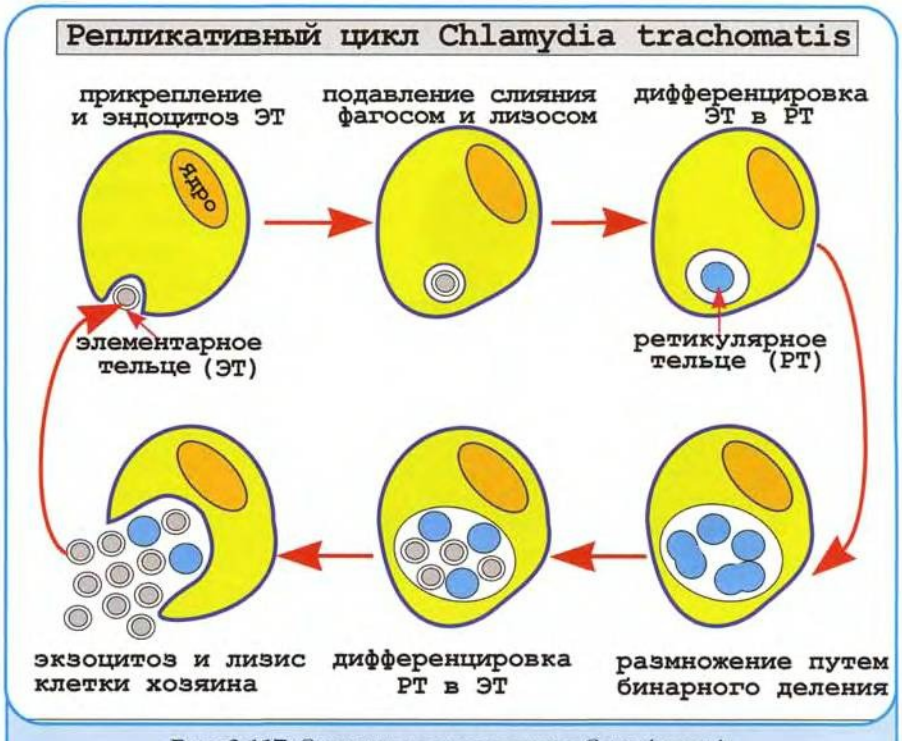


Рис. 3.117. Схема жизненного цикла C. trachomatis

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis — вид мелких грамотрицательных (иногда грамвариабельных) кокковидных бактерий, относящихся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydia. Различают два биовара C. trachomatis: биовар тра-

Таблица 3.48. Классификация представителей рода **Chlamydia****

Виды	Биовар	Серовары	Поражения, вызываемые у людей
C. trachomatis	Trachoma	A, B, Ba, C	Трахома, конъюнктивит
		D–K	Урогенитальный хламидиоз, конъюнктивит, пневмония новорожденных
	LGV	L1, L2, L2a, L3	Венерическая лимфогранулема
C. pneumoniae	TWAR	—	Пневмония, бронхиты
C. psittaci		8 сероваров	Орнитоз (пситтакоз)

* Предложено семейство Chlamydiaceae, ранее включавшее только один род Chlamydia, разделить на 2 рода: Chlamydia и Chlamydophila.

** Предложено выделить в отдельный род Chlamydophila виды C. pneumoniae, C. psittaci и C. pecorum —возбудителя заболеваний у животных.

хома и биовар лимфогранулема венерум (LGV). Chlamydia trachomatis является паразитом человека, вызывая: поражения глаз (*трахому, конъюнктивит*) — серовары A, B, Ba, C; *урогенитальный хламидиоз, артрит, пневмонию новорожденных* — серовары D–K; тропическую болезнь — *венерическую лимфогранулему* (венерический лимфогрануломатоз) — серовары L1, L2, L2a, L3. Основные пути передачи — половой, перинатальный, контактно-бытовой. Третий биовар C. trachomatis (биовар MoPn — mouse pneumonitis) — возбудитель заболеваний грызунов семейства Muridae теперь рассматривается как новый вид — Chlamydia muridarum.

Рис. 3.118, 3.119 — включения C. trachomatis. Препараты А. А. Шаткина, В. Р. Мартыновой.

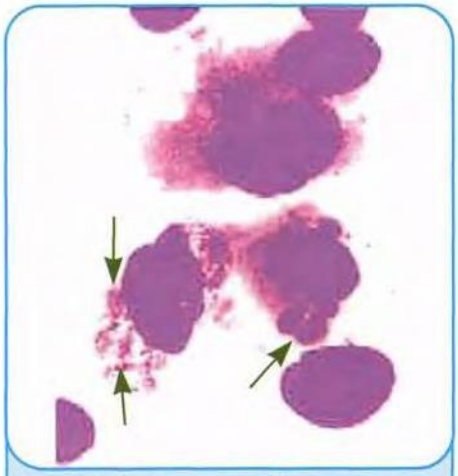


Рис. 3.118. Включения (указаны стрелками) в эпителиальных клетках слизистой оболочки урогенитального тракта; мелкие включения, разрыв включений. Окраска по Романовскому—Гимзе

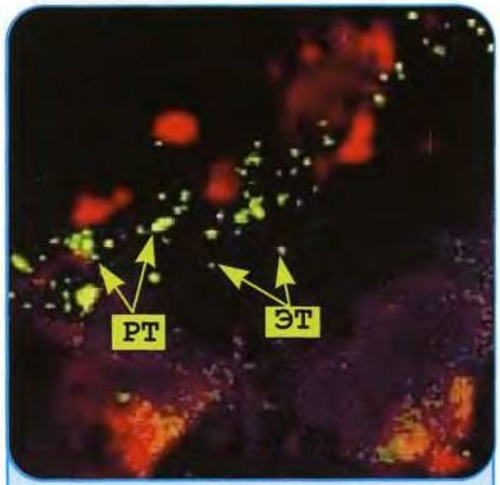


Рис. 3.119. Элементарные (ЭТ) и ретикулярные (РТ) тельца, в соскобе из урогенитального тракта больного. Окраска флюоресцирующими моноклональными антителами (прямой метод РИФ). Контрастирование — синька Эванса

Микробиологическая диагностика. Исследуют соскобы эпителия слизистой уретры, цервикального канала, конъюнктивы глаз и пунктаты. Мазки, фиксированные ацетоном или спиртом, окрашивают по Романовскому—Гимзе, с помощью РИФ. При *серологическом методе* в сыворотке больных определяют антитела с помощью РПГА и ИФА. При *бактериологическом методе* заражают культуру клеток Мак-Коя (Mc Coy) или куриные эмбрионы (в желток). Используют также *метод гибридизации* ДНК и ПЦР.

Профилактика неспецифическая. Повышение санитарно-гигиенической культуры населения.

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (новое название Chlamydophila pneumoniae) — вид мелких грамотрицательных (иногда грамвариабельных) кокковидных бактерий, относящихся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydophila. У человека заболевания (фарингит, синусит, бронхит, пневмония, атеросклероз) вызывает биовар TWAR (от начальных букв названия штаммов, выделенных от больных — Taivan {TW} и acute respiratory {AR}). Единственный резервуар инфекции, вызванной C. pneumoniae биовар TWAR, — человек. Передается воздушно-капельным путем. Другие два биовара C. pneumoniae названы по источнику выделения — коала (биовар Koala) и конский (биовар Equine).

Микробиологическая диагностика сходна с таковой при заболеваниях, вызванных Chlamydia trachomatis.

Chlamydia psittaci

Chlamydia psittaci (новое название Chlamydophila psittaci) — вид мелких грамотрицательных (иногда грамвариабельных) кокковидных бактерий, относящихся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydophila. Основные хозяева C. psittaci — птицы; человек изредка заражается воздушно-пылевым, воздушно-капельными путями от птиц. У человека C. psittaci вызывает *пситтакоз* (греч. *psittakos* — попугай) — атипичную гриппоподобную пневмонию, реже — тяжелую токсическую форму с высокой температурой, но оказалось, что ин-

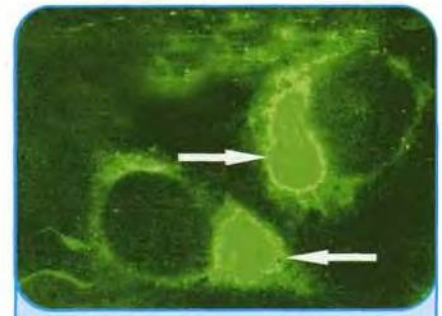


Рис. 3.120. Цитоплазматические включения C. psittaci (РИФ)

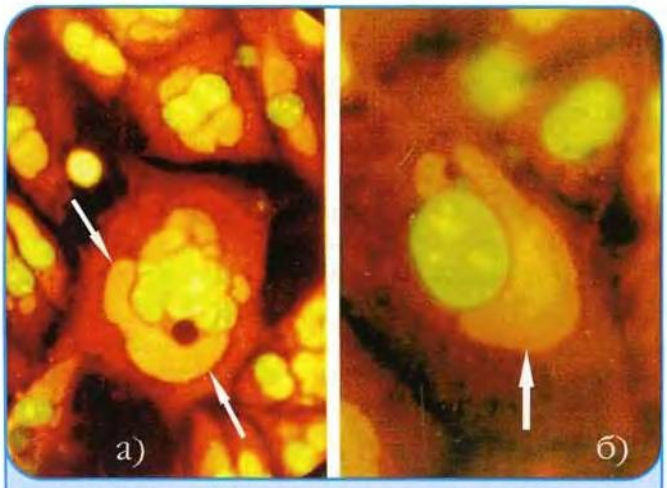


Рис. 3.121 а, б. Окраска акридиновым оранжевым Цитоплазматические включения C. psittaci в культуре клеток. Штамм выделен от больной К., скончавшейся от двусторонней пневмонии. Препараты М. В. Маликовой и З. Н. Нехороших

фицирование возможно и от других птиц, поэтому появилось другое название болезни — орнитоз (лат. *ornis* — птица). По новой классификации из вида C. psittaci выделены: Chlamydophila abortus, распространенный среди жвачных животных (вызывает аборт у женщин, работающих с овцами); Chlamydophila felis, вызывающий риниты и конъюнктивиты у домашних кошек (Felis catus); возможно развитие зоонозной инфекции у человека — конъюнктивит.

Микробиологическая диагностика сходна с таковой при заболеваниях, вызванных C. trachomatis. Препараты из патологического материала или из зараженной культуры клеток можно исследовать в люминесцентном микроскопе (реакция иммунофлюоресценции — РИФ, окраска акридиновым оранжевым).

Микоплазмы (семейство Mycoplasmataceae)

Микоплазмы — бактерии, относящиеся к классу Mollicutes (мягкокожие), семейству Mycoplasmataceae. Семейство включает род Mycoplasma и род Ureaplasma, имеющие значение в патологии человека. Микоплазмы выделяют при заболеваниях верхних дыхательных путей, трахеобронхите, атипичной пневмонии, пиелонефрите, воспалительных заболеваниях органов малого таза, послеродовой лихорадке, негонококковом уретрите, бесплодии, спонтанных абортах. Род Mycoplasma состоит из 10 видов. Род Ureaplasma состоит из 5 видов, один из которых — Ureaplasma urealyticum — имеет значение в патологии человека. Микоплазмы паразитируют на человеке, животных, растениях. Многие обитают в почве и воде.



Рис. 3.122. Колонии микоплазм на плотной среде

Микоплазмы — мелкие бактерии (0,3–0,8 мкм), не имеющие клеточной стенки, окруженные цитоплазматической мембраной, содержащие стеролы. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы осмотически чувствительны, имеют разнообразную форму: кокковидную, нитевидную, колбовидную. Эти формы видны при фазово-контрастной микроскопии чистых культур микоплазм. Факультативные анаэробы (за исключением M. pneumoniae — строгого аэроба). Для культивирования необходимы: экзогенные стеролы, предшественники нуклеиновых кислот, аминокислоты. Размножаются бинарным делением, почкованием, фрагментацией нитей. Самые мелкие из них — элементарные тельца.

Таблица 3.49. Виды родов **Mycoplasma** и **Ureaplasma**, имеющие медицинское значение

Вид	Локализация	Заболевания
M. pneumoniae	Дыхательные пути	Воспаление верхних дыхательных путей, трахеобронхит, атипичная пневмония, нереспираторные проявления
M. hominis	Мочеполовой тракт и дыхательные пути	Пиелонефрит, воспалительные заболевания тазовых органов, послеродовая лихорадка, пороки развития
M. genitalium	Мочеполовой тракт, дыхательные пути	Негонококковый уретрит (урогенитальный микоплазмоз)
M. orale	Дыхательные пути	Неизвестны
M. salivarium	Полость рта	Гингивит, периодонтит
M. buccale	Дыхательные пути	Неизвестны
M. faucium	Дыхательные пути	Неизвестны
M. lipophilum	Дыхательные пути	Неизвестны
M. primatum	Дыхательные пути, мочеполовой тракт обезьян (у человека — редко)	У обезьян — уретрит
M. fermentans	Мочеполовой тракт, дыхательные пути	Воспалительные заболевания респираторного тракта, ревматоидный артрит
U. urealyticum	Мочеполовой тракт	Негонококковый уретрит, рождение детей с малой массой тела, хронические заболевания легких, врожденные пневмонии, бесплодие

Микоплазмы — внеклеточные патогены, прикрепляются к эпителию посредством специальных белков — адгезинов. Отсутствие клеточной стенки определяет устойчивость микоплазм к пенициллинам, цефалоспоринам и другим антибиотикам, ингибирующим синтез клеточной стенки.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования может быть сыворотка крови пациента и отделяемое из пораженных органов (лаважная жидкость, мокрота и т. п.). *Серологический метод*: ИФА и РИФ — для выявления антигена; РПГА и ИФА — для выявления антител. *Бактериологический метод* применяется для выявления урогенитальных микоплазм. Посевы на плотных средах просматривают при малом увеличении на 3–5-е сутки инкубации. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР, ДНК-ДНК-гибридизация.

Фаготипирование

Фаготипирование — один из методов эпидемиологического маркирования. Применяется для выявления источника инфекции. Выделение бактерий одного фаговара от разных больных указывает на общий источник их заражения. Предварительно фаготируется.

При внутривидовой идентификации бактерий, т. е. при определении фаговара (фаготипа) бактерий с помощью фаготипирования, на чашку с плотной питательной средой, засеянную чистой культурой возбудителя в виде «газона», наносят капли различных диагностических типоспецифических фагов. Бактерии, чувствительные к фагу, лизируются (образуется стерильное пятно, «бляшка» или так называемая негативная колония фага).

На засеянные «газоном» стафилококки наносятся капли взвеси стафилококковых бактериофагов. Через сутки после инкубации в термостате видны стерильные зоны отсутствия роста бактерий (стерильные «бляшки») в результате размножения бактериофагов, вызывающих лизис этих бактерий.

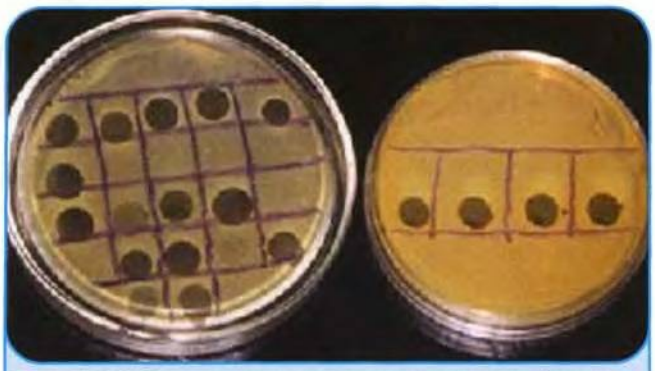


Рис. 3.123. Фаготипирование и титрование стафилококковых бактериофагов

Облигатные анаэробы

Облигатные анаэробы — бактерии, которые не используют кислород в качестве конечного акцептора электронов. Эти бактерии получают энергию либо путем ферментации (при этом конечными акцепторами электронов являются органические соединения), либо путем анаэробного дыхания, при котором акцептором электронов являются неорганические кислородсодержащие соединения (нитраты, сульфаты, CO_2). Облигатные анаэробы культивируют в бескислородных условиях или при низком парциальном давления кислорода. При наличии кислорода облигатные анаэробы погибают. Толерантность бактерий к кислороду зависит от наличия супероксиддисмутазы, каталазы и пероксидазы, инактивирующих токсичный для анаэробов кислород.

Облигатные неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы — многочисленная группа бактерий, относящихся к различным родам и семействам. Представлены грамположительными и грамотрицательными палочками, кокками, а также извитыми и ветвящимися формами. Большинство из них являются условно-патогенными бактериями, преобладающими в нормальной микрофлоре человека и животного. Инфекции, вызываемые неклостридиальными анаэробами, развиваются чаще всего у иммунокомпромиссных больных как оппортунистические эндогенные инфекции (аутоинфекции).

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — гной или пораженная ткань, кровь. Проводят *бактериоскопию*, в т. ч. *люминесцентную микроскопию*, и бактериологическое исследование в условиях анаэробиоза. Посевы помещают в анаэростат или анаэробоксы. Для ускоренного обнаружения анаэробов применяют газожидкостную хроматографию, ИФА, РИФ и др. Обязательна антибиотикограмма. В ММА им. И. М. Сеченова предложены флюоресцентный и лазерно-флюоресцентный методы экспресс-диагностики гнойно-воспалительных заболеваний, вызываемых анаэробами.

При *флюоресцентном методе* обнаружения анаэробов в биологическом субстрате исследуемый материал (гной, первичный посев, чистая культура) облучают светом с длиной волны 400–420 нм. Наблюдение ведут через запирающий желтый фильтр. При наличии анаэробов или их продуктов наблюдают малиново-красную флюоресценцию.

Лазерно-флюоресцентный метод позволяет обнаружить анаэробы в субстрате или непосредственно в организме. Эти методы значительно сокращают сроки диагностики и выбора целенаправленного лечения.



Рис. 3.124. Спорообразующие (клостридиальные) анаэробы и неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы

Таблица 3.50. Факторы вирулентности неспорообразующих (неклостридиальных) анаэробных бактерий (НАБ)

Факторы вирулентности		Биологический эффект	Бактерии
Токсины	эндотоксин	Общетоксическое повреждающее действие на органы и ткани	Грамотрицательные НАБ
	лейкоцидин	Повреждает лейкоциты	Бактероиды, фузобактерии
	гемолизин	Лизирует эритроциты	Fusobacterium necrophorum
	гемагглютинин	Склеивает эритроциты	Fusobacterium necrophorum
Ферменты	коллагеназа	Разрушает коллагеновые волокна соединительной ткани	Bacteroides fragilis, фузобактерии
	нейраминидаза	Разрушает гликопротеины, содержащие нейраминовую кислоту	Prevotella melaninogenica
	дезоксирибонуклеаза	Вызывают внутрисосудистые изменения из-за повышенной свертываемости крови при разрушении гепарина	Бактероиды гепариназа
	фибринолизин	Растворяет тромб, способствует развитию септического тромбофлебита	Бактероиды
	бета-лактамаза	Разрушает бета-лактамные антибиотики	Бактероиды
Структуры клетки	пили	Адгезия к субстрату	Грамотрицательные НАБ
	капсула	Защищает бактерии от фагоцитоза	Бактероиды
Метаболиты	летучие и длинно-цепочечные жирные кислоты	Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов	Большинство НАБ

Неферментирующие бактерии

Неферментирующие бактерии — бактерии, не способные ферментировать глюкозу*, оксидазо-положительные, реже — оксидазо-отрицательные. Идентифицируют по цитохромооксидазной реакции, утилизации глюкозы, подвижности, наличию жгутиков, редукции нитрата, продукции пигмента и индола, гидролизу мочевины и эскулина, декарбоксилированию и др.

* Способность окислять/ферментировать глюкозу определяют с помощью теста Хью—Лейфсона путем посева в две пробирки со средой, содержащей глюкозу и индикатор ее расщепления: окисление глюкозы учитывают при аэробных условиях роста, а ферментацию — при анаэробных условиях роста, при этом среду заливают сверху стерильным вазелиновым маслом.

Таблица 3.51. Клинически значимые неферментирующие бактерии

1. Подвижные (полярный жгутик)	2. Подвижные (перитрихи)
rРНК-группа I	Род Alcaligenes
Pseudomonas aeruginosa	Род Bordetella
Pseudomonas fluorescens	Род Agrobacterium
Pseudomonas putida	Род Achromobacter
Pseudomonas stutzeri	Ochrobactrum anthropi
Pseudomonas mendocina	Olligella ureolytica
Pseudomonas alcaligenes	CDC группа Ivc-2
Pseudomonas pseudoalcaligenes	**3. Неподвижные, оксидазо-положительные**
Pseudomonas species group 1	Род Flavobacterium
rРНК-группа II	Род Chryseobacterium
Burkholderia mallei (неподвижные)	Род Empedobacter
Burkholderia pseudomallei,	Род Weeksella
B. cepacia, B. gladioli, Ralstonia picketti	Род Bergeyella
rРНК-группа III	Род Sphingobacterium
Comamonas acidovorans	Род Moraxella
Comamonas terrigena, C. testosteroni	Oligella urethralis
rРНК-группа IV	CDC группа EO-2, EO-3, Psychrobacter
Brevundimonas diminuta	Палочки Gilardi группа 1
Brevundimonas vesicularis	**4. Неподвижные, оксидазо-отрицательные**
rРНК-группа V	Род Acinetobacter
Stenotrophomonas maltophilia и др.	CDC группа NO-1
Роды Metylobacterium, Roseomonas, Balneatrix	**Bordetella holmesii (CDC группа NO-2)**

Полимеразная цепная реакция

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) основана на амплификации, т. е. увеличении количества копий специфического (маркерного) гена возбудителя. Для этого двунитевую ДНК, выделенную из исследуемого материала, денатурируют («расплетают» при нагревании) и достраивают (при охлаждении) к расплетенным нитям ДНК новые комплементарные нити. В результате из одного гена образуются два.

Этот процесс копирования генов многократно повторяется при заданных температурных режимах. Достраивание новых комплементарных нитей ДНК происходит при добавлении к искомым генам праймеров (затравки из коротких однонитевых ДНК, комплементарных 3′-концам ДНК искомого гена), ДНК-полимеразы и нуклеотидов.

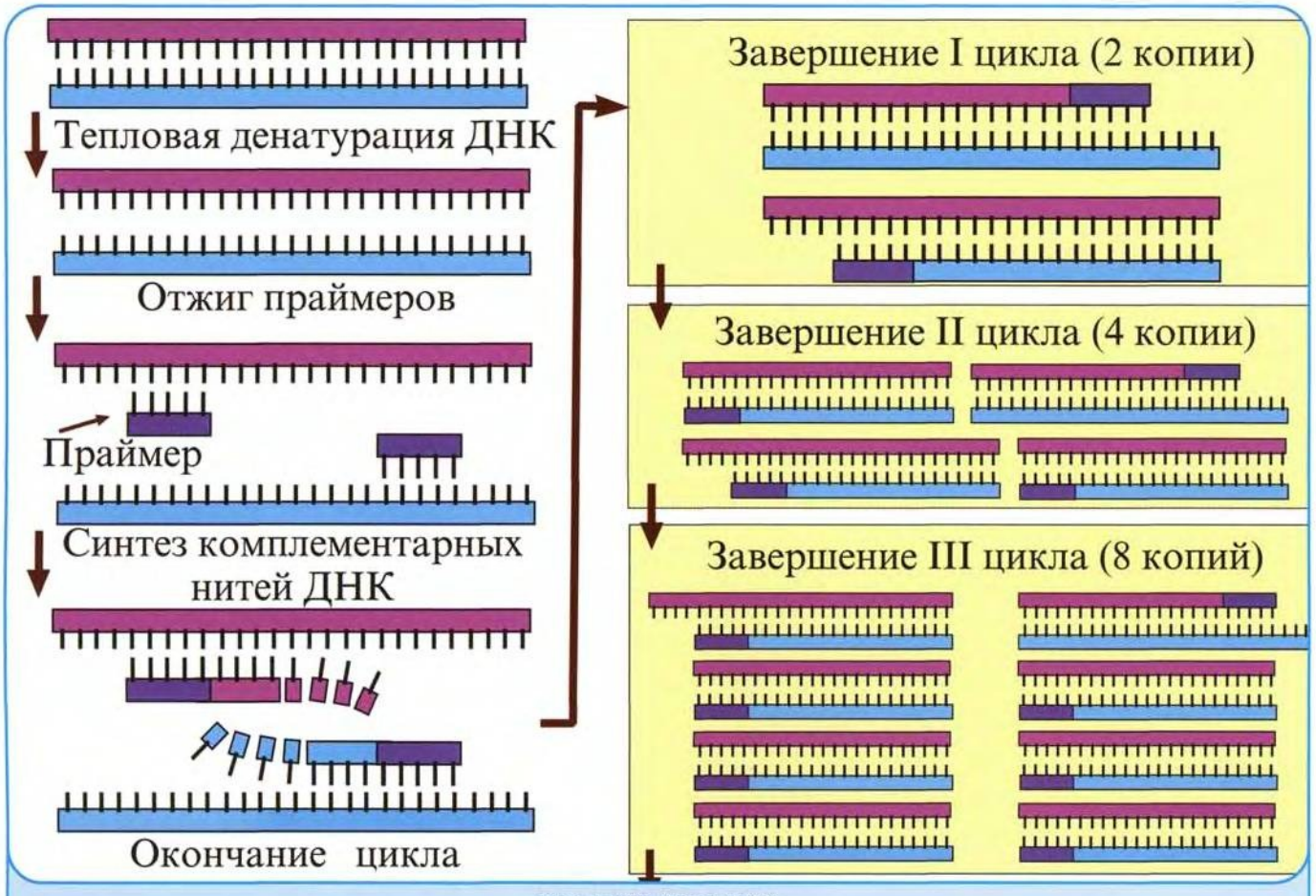


Рис. 3.125. Схема ПЦР

Глава 4

ВИРУСОЛОГИЯ

4.1. ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Структура вирусов

Вирусы — мельчайшие микробы, не имеющие клеточного строения, белоксинтезирующей системы, содержащие только ДНК или РНК. Относятся к царству Vira. Являясь облигатными внутриклеточными паразитами, вирусы размножаются в цитоплазме или ядре клетки. Они — автономные генетические структуры. Отличаются особым — разобщенным (дисъюнктивным) способом размножения (репродукции): в клетке отдельно синтезируются нуклеиновые кислоты вирусов и их белки, затем происходит их сборка в вирусные частицы. Сформированная вирусная частица называется вирионом.

Морфологию вирусов изучают с помощью электронной микроскопии, так как их размеры малы (18–400 нм) и сравнимы с толщиной оболочки бактерий. Форма вирионов может быть различной: палочковидной (вирус табачной мозаики), пулевидной (вирус бешенства), сферической (вирусы полиомиелита, ВИЧ), нитевидной (филовирусы), в виде сперматозоида (многие бактериофаги). Различают просто устроенные и сложно устроенные вирусы (табл. 4.1).

Просто устроенные вирусы (без оболочки)

Пример просто устроенных вирусов — вирус гепатита А и папилломавирус с икосаэдрическим типом симметрии (рис. 4.1 и 4.2). Нуклеиновая кислота вирусов связана с белковой оболочкой — капсидом, состоящим из капсомеров.



Рис. 4.1. Схема строения вируса гепатита А (содержит однонитевую плюс РНК)



Рис. 4.2. Схема строения папилломавируса (содержит двунитевую кольцевую ДНК)

Сложно устроенные вирусы (с оболочкой)

У сложно устроенных вирусов (например, у вирусов герпеса, гриппа, флавивирусов) от липопротеиновой оболочки отходят гликопротеиновые шипы, например, гемагглютинины, участвующие в реакциях гемагглютинации и гемадсорбции. Вирус герпеса и флавивирус имеют икосаэдрический тип симметрии, а вирус гриппа — спиральный тип симметрии нуклеокапсида.

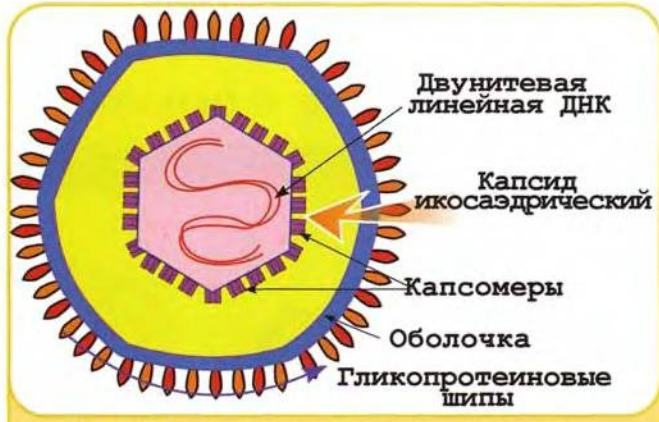


Рис. 4.3. Схема строения вируса герпеса (вирус с двунитевой линейной ДНК)

Таблица 4.1. Просто устроенные (без оболочки) и сложно устроенные (с оболочкой) вирусы

Простые, или безоболочечные, вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки, называемой капсидом (от лат. *capsa* — футляр). Капсид состоит из повторяющихся морфологических субъединиц — капсомеров. Нуклеиновая кислота и капсид взаимодействуют друг с другом, образуя нуклеокапсид.	**Тип симметрии** **Капсид** или **нуклеокапсид** могут иметь спиральный, икосаэдрический (кубический) или сложный тип симметрии. **Икосаэдрический** тип симметрии обусловлен образованием изометрически полого тела из капсида, содержащего вирусную нуклеиновую кислоту (например, у вирусов гепатита А, герпеса, полиомиелита). **Спиральный** тип симметрии обусловлен винтообразной структурой нуклеокапсида (например, у вируса гриппа).
Сложные, или оболочечные, вирусы снаружи капсида окружены липопротеиновой оболочкой (суперкапсидом, или пеплосом). Эта оболочка является производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. На оболочке вируса расположены **гликопротеиновые шипы**, или **шипики** (пепломеры). Под оболочкой некоторых вирусов находится матриксный М-белок.	

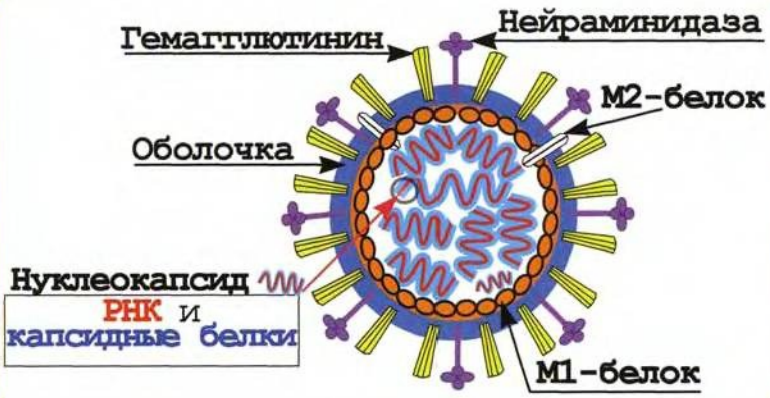


Рис. 4.4. Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус-РНК)



Рис. 4.5. Схема строения флавивируса (вирус с однонитевой линейной плюс-РНК)

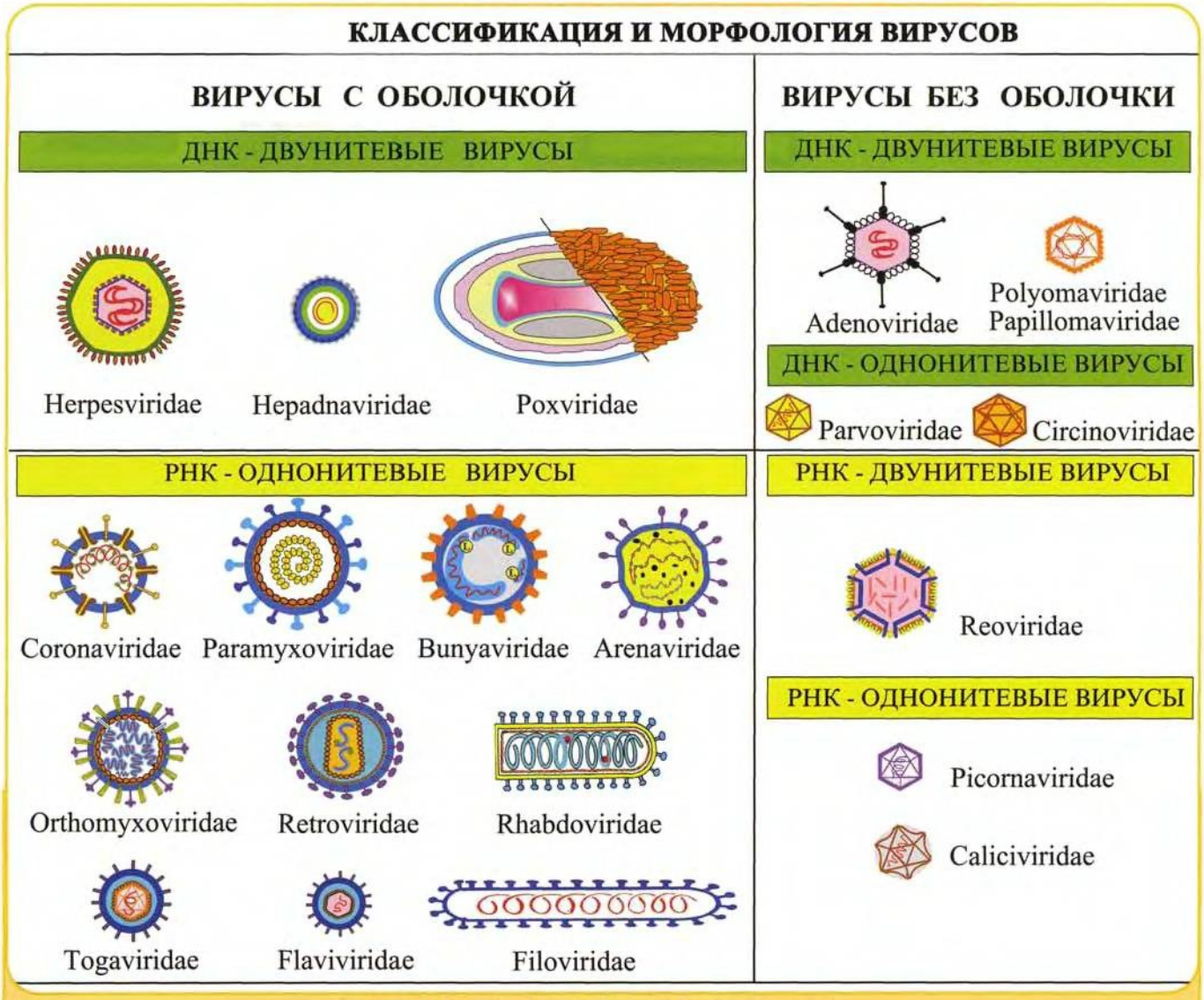


Рис. 4.6. Классификация и морфология вирусов

Репродукция вирусов

Различают три типа взаимодействия вируса с клеткой:

— **продуктивный тип**, при котором образуются новые вирионы, по-разному выходящие из клетки: при ее лизисе, т. е. «взрывным» механизмом (безоболочечные вирусы); путем «почкования» через мембраны клетки (оболочечные вирусы), в результате экзоцитоза;

— **абортивный тип**, характеризующийся прерыванием инфекционного процесса в клетке, поэтому новые вирионы не образуются;

— **интегративный тип**, или вирогения, заключающийся в интеграции, т. е. встраивании вирусной ДНК в виде провируса в хромосому клетки и их совместном сосуществовании (совместная репликация).

Продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой — репродукция вируса проходит несколько стадий: 1) адсорбция вирионов на клетке; 2) проникновение вируса в клетку; 3) «раздевание» и высвобождение вирусного генома (депротеинизация вируса); 4) синтез вирусных компонентов; 5) формирование вирусов; 6) выход вирионов из клетки.

Механизм репродукции вирусов

Механизм репродукции отличается у вирусов, имеющих: 1) двунитевую ДНК; 2) однонитевую ДНК; 3) плюс-однонитевую РНК; 4) минус-однонитевую РНК; 5) двунитевую РНК; 6) идентичные плюс-нитевые РНК (ретровирусы).

Двунитевые ДНК-вирусы — вирусы, содержащие двунитевую ДНК в линейной (например, герпесвирусы, аденовирусы и поксвирусы) или в кольцевой форме (как папилломавирусы).

Репликация двунитевых вирусных ДНК проходит обычным полуконсервативным механизмом: после расплетения нитей ДНК к ним комплементарно достраиваются новые нити. У всех вирусов, кроме поксвирусов, транскрипция вирусного генома происходит в ядре.

Уникальна по механизму репродукция гепаднавирусов (вируса гепатита В).

Геном гепаднавирусов (рис. 4.7) представлен двунитевой кольцевой ДНК, одна нить которой короче (неполная плюс-нить) другой нити. После проникновения в клетку сердцевины вируса *(1)* неполная нить ДНК-генома достраивается; формируется полная двунитевая кольцевая ДНК *(2)* и созревающий геном *(3)* попадает в ядро клетки. Здесь клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует разные иРНК (для синтеза вирусных белков) и РНК-прегеном *(4)* — матрицу для репликации генома вируса. Далее иРНК перемещаются в цитоплазму и транслируются с образованием белков вируса. Белки сердцевины вируса собираются вокруг прегенома. Под действием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса на матрице прегенома синтезируется минус-нить ДНК *(5)*, на которой образуется плюс-нить ДНК *(6)*. Оболочка вириона формируется на HBs-содержащих мембранах эндоплазматической сети или аппарата Гольджи *(7)*. Вирион выходит из клетки экзоцитозом.

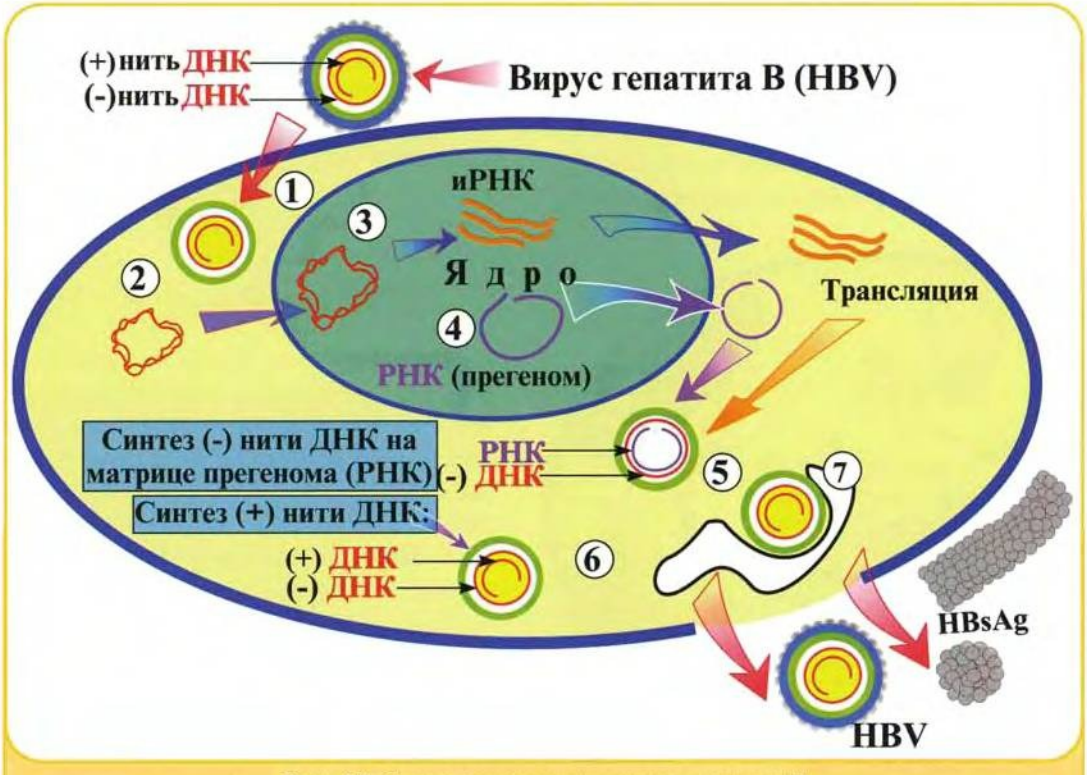


Рис. 4.7. Схема репродукции вируса гепатита В

Однонитевые ДНК-вирусы. Представителями однонитевых ДНК-вирусов являются парвовирусы (рис. 4.8).

Поглощенный вирус поставляет геном в ядро клетки. Парвовирусы используют клеточные ДНК-полимеразы для создания двунитевого вирусного генома, так называемой репликативной формы последнего. При этом на исходной вирусной ДНК (плюс-нить) комплементарно синтезируется минус-нить ДНК, служащая матрицей в синтезе плюс-нити ДНК для новых поколений вирусов. Параллельно синтезируется иРНК, происходит трансляция вирусных белков, которые возвращаются в ядро, где собираются вирионы.

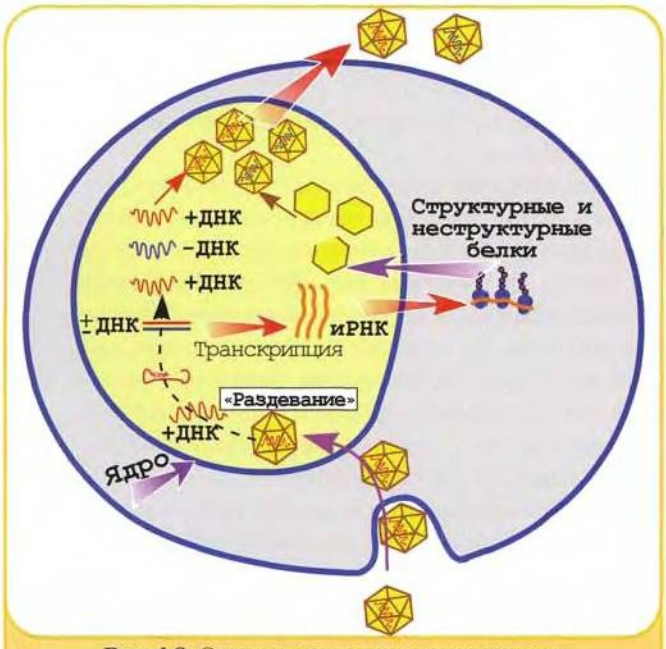


Рис.4.8. Схема репродукции парвовируса

Плюс-однонитевые РНК-вирусы. Это большая группа вирусов (пикорнавирусы, флавивирусы, тогавирусы и др.), у которых геномная плюс-нить РНК выполняет функцию иРНК (рис. 4.9).

Вирус *(1)*, после эндоцитоза, освобождает в цитоплазме *(2)* геномную плюс-РНК, которая как иРНК связывается с рибосомами *(3)*: транслируется полипротеин *(4)*, который расщепляется на 4 структурных белка (NSP 1–4), включая РНК-зависимую РНК-полимеразу. Эта полимераза транскрибирует геномную плюс-РНК в минус-нить РНК (матрицу), на которой *(5)* синтезируются копии РНК двух размеров: полная плюс-нить *49S* геномной РНК; неполная нить *26S иРНК*, кодирующая С-белок капсида *(6)* и гликопротеины оболочки *E1-3*. Гликопротеины синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума, затем включаются в мембрану и гликозилируются. Дополнительно гликозилируясь в аппарате Гольджи *(7)*, они встраиваются в плазмалемму. С-белок образует с геномной РНК нуклеокапсид, который взаимодействует с модифицированной плазмалеммой *(8)*. Вирусы выходят из клетки почкованием *(9)*.

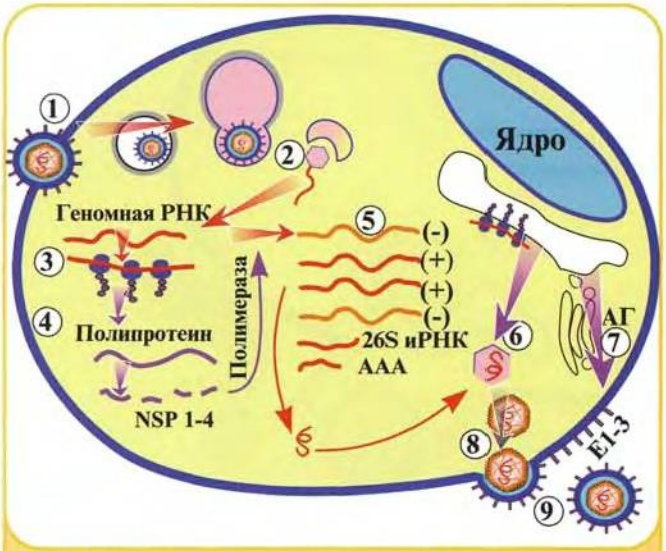


Рис. 4.9. Схема репродукции вируса леса Семлики из семейства тогавирусов

Минус-однонитевые РНК-вирусы (рабдовирусы, парамиксовирусы, ортомиксовирусы) имеют в своем составе РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Проникшая в клетку геномная минус-нить РНК парамиксовируса (рис. 4.10) трансформируется вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой в неполные и полные плюс-нити РНК. Неполные копии выполняют роль иРНК для синтеза вирусных белков. Полные копии являются промежуточной матрицей для синтеза минус-нитей геномной РНК потомства.

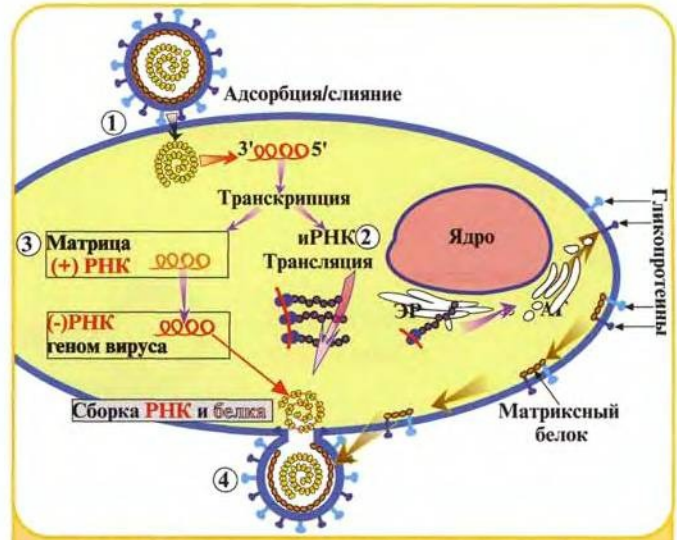


Рис. 4.10. Схема репродукции парамиксовирусов

Вирус связывается гликопротеинами оболочки с поверхностью клетки и сливается с плазмалеммой *(1)*. С геномной минус-нити РНК вируса транскрибируются неполные плюс-нити РНК, являющиеся иРНК *(2)* для отдельных белков и полная минус-нить РНК — матрица для синтеза геномной минус-РНК вируса *(3)*. Нуклеокапсид связывается с матриксным белком и гликопротеин-модифицированной плазмалеммой. Выход вирионов — почкованием *(4)*.

Двунитевые РНК-вирусы. Механизм репродукции этих вирусов (реовирусов и ротавирусов) сходен с репродукцией минус-однонитевых РНК-вирусов.

Особенность репродукции состоит в том, что образовавшиеся в процессе транскрипции плюс-нити функционируют не только как иРНК, но и участвуют в репликации: они являются матрицами для синтеза минус нитей РНК. Последние в комплек-

се с плюс-нитями РНК образуют геномные двунитевые РНК вирионов. Репликация вирусных нуклеиновых кислот этих вирусов происходит в цитоплазме клеток.

Ретровирусы (плюс-нитевые диплоидные РНК-вирусы, обратнотранскрибирующиеся), например вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ связывается гликопротеином *gp120 (1)* с рецептором *CD4* Т-хелперов и других клеток. После слияния оболочки

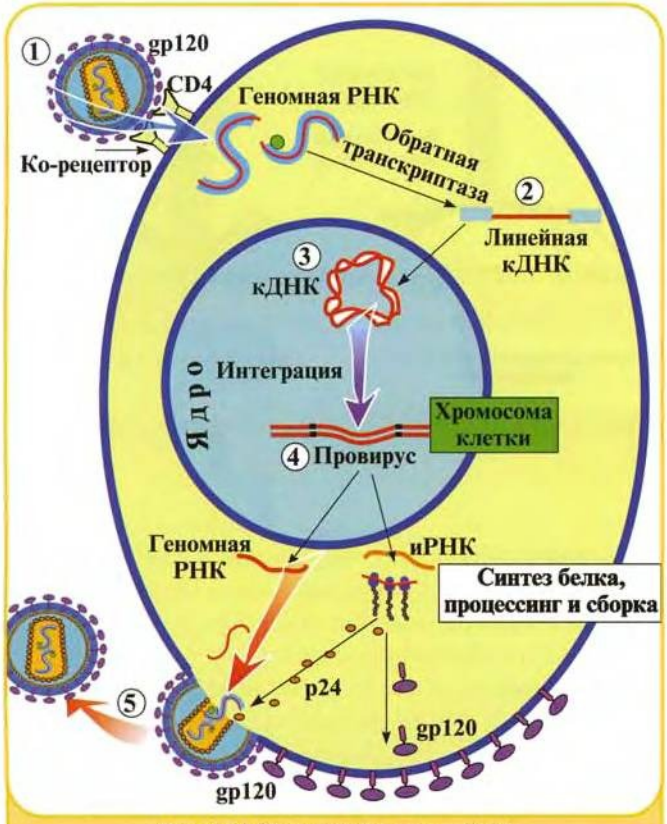


Рис. 4.11. Схема репродукции ВИЧ

ВИЧ с плазмалеммой клетки в цитоплазме освобождаются геномная РНК и обратная транскриптаза вируса, которая на матрице геномной РНК синтезирует комплементарную минус-нить ДНК (линейная кДНК). С последней *(2)* копируется плюс-нить с образованием двойной нити кольцевой кДНК *(3)*, которая интегрирует с хромосомной ДНК клетки. С рекомбинантной ДНК-провируса *(4)* синтезируются геномная РНК и иРНК, которые обеспечивают синтез компонентов и сборку вирионов. Вирионы выходят их клетки почкованием *(5)*: сердцевина вируса «одевается» в модифицированную плазмалемму клетки.

Культивирование и индикация вирусов

Вирусы культивируют в организме лабораторных животных, в развивающихся куриных эмбрионах и культурах клеток (тканей). Индикацию вирусов проводят на основе следующих феноменов: цитопатогенного действия (ЦПД) вирусов, образования внутриклеточных включений, образования бляшек, реакции гемагглютинации, гемадсорбции или «цветной» реакции.

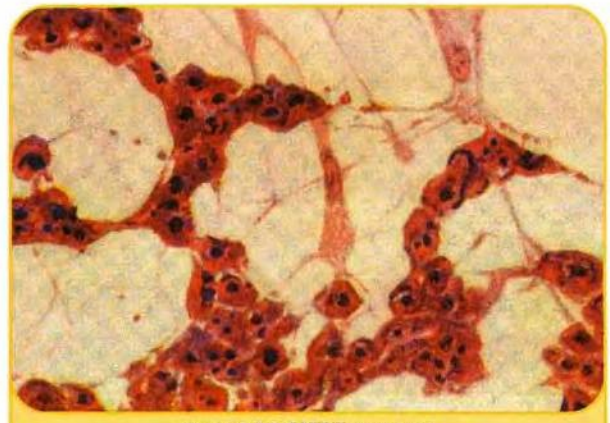


Рис. 4.12. ЦПД вируса

ЦПД — видимые под микроскопом морфологические изменения клеток (вплоть до их отторжения от стекла), возникающие в результате внутриклеточной репродукции вирусов.



Рис. 4.13. Включения в цитоплазме (тельца Гварниери)

Включения — скопление вирионов или отдельных их компонентов в цитоплазме или ядре клеток, выявляемые под микроскопом при специальном окрашивании. Вирус натуральной оспы образует цитоплазматические включения — тельца Гварниери; вирусы герпеса и аденовирусы — внутриядерные включения.

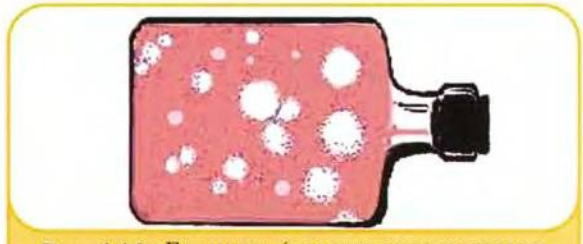


Рис. 4.14. «Бляшки» (негативные колонии вируса)

«Бляшки», или **«негативные» колонии** — ограниченные участки разрушенных вирусами клеток, культивируемых на питательной среде под агаровым покрытием, видимые как светлые пятна на фоне окрашенных живых клеток. Один вирион образует потомство в виде одной «бляшки». «Негативные» колонии разных вирусов отличаются по размеру, форме, поэтому метод «бляшек» используют для дифференциации вирусов, а также для определения их концентрации.

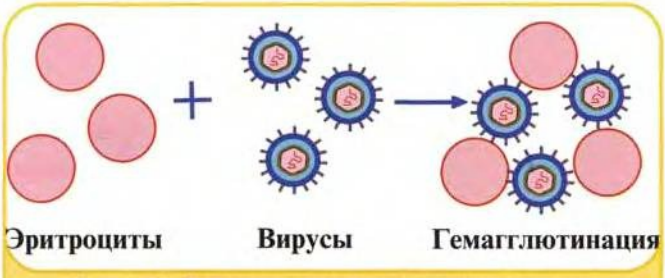


Рис. 4.15. Схема реакции гемагглютинации

Реакция гемагглютинации основана на способности некоторых вирусов вызывать агглютинацию (склеивание) эритроцитов за счет вирусных гликопротеиновых шипов — гемагглютининов.

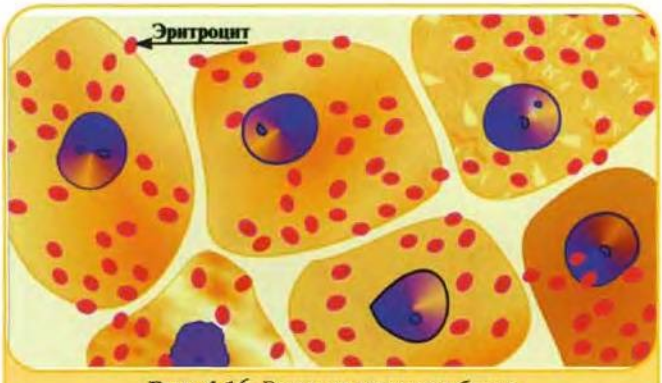


Рис. 4.16. Реакция гемадсорбции

Реакция гемадсорбции — способность культур клеток, инфицированных вирусами, адсорбировать на своей поверхности эритроциты.

«Цветная» реакция оценивается по изменению цвета индикатора, находящегося в питательной среде культивирования. Если вирусы не размножаются в культуре клеток, то живые клетки в процессе метаболизма выделяют кислые продукты, что ведет к изменению pH среды и, соответственно, цвета индикатора. При продукции вирусов нормальный метаболизм клеток нарушается (клетки гибнут), и среда сохраняет свой первоначальный цвет.

Бактериофаги (фаги)

Бактериофаги (от *бактерия* + греч. *phagos* — пожирающий) — вирусы бактерий, специфически проникающие в бактериальные клетки и поражающие их. Бактериофаги содержат ДНК или РНК. Различают бактериофаги с длинным отростком, имеющие сокращающийся или несокращающийся чехол, а также бактериофаги с короткими отростками, с аналогами отростков, без отростков и нитевидные. Размер бактериофагов колеблется от 20 до 800 нм (у нитевидных форм). Бактериофаги, имеющие форму сперматозоида, достигают длины до 200 нм и состоят из хвостового отростка, головки икосаэдрического типа, содержащей нуклеиновую кислоту. Капсид головки и чехол хвостового отростка бактериофага состоят из полипептидных субъединиц, уложенных по икосаэдрическому (головка) или спиральному (отросток) типу симметрии.

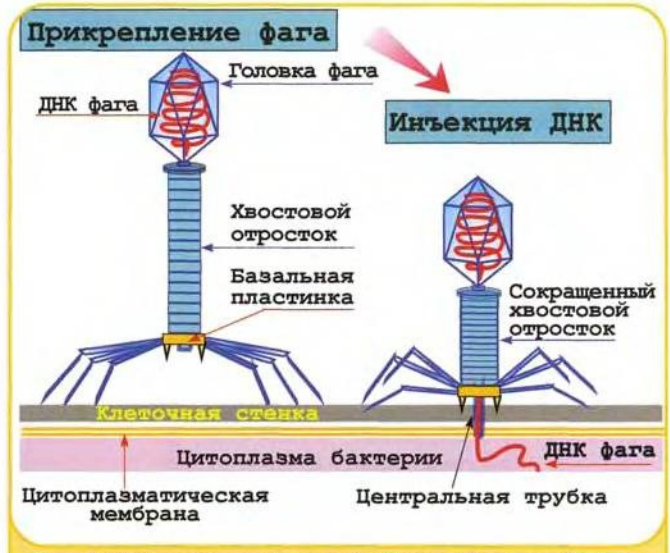


Рис. 4.17. Взаимодействие бактериофага с оболочкой бактерии

Хвостовой отросток имеет внутри трубку (стержень), сообщающуюся с головкой, а снаружи — чехол отростка, заканчивающийся шестиугольной базальной пластинкой с шипами, от которых отходят фибриллы (нити).

Вирулентные бактериофаги, попав в бактерию, реплицируются, формируя 200–300 фаговых частиц, и вызывают гибель (лизис) бактерии. Это продуктивный тип взаимодействия. Бактериофаги с сокращающимся чехлом адсорбируются на клеточной стенке с помощью фибрилл хвостового отростка. Чехол хвостового отростка сокращается, и стержень с помощью ферментов (лизоцима) как бы просверливает оболочку клетки. Через канал трубки бактериофага нуклеиновая кислота инъецируется из головки в бактериальную клетку, а капсид бактериофага остается снаружи бактерии. Инъецированная внутрь



Рис. 4.18. Электронограмма негативно контрастированных бактериофагов

клетки нуклеиновая кислота подавляет биосинтез компонентов клетки, заставляя ее синтезировать нуклеиновую кислоту и белки бактериофага. Образовавшиеся в разных частях клетки компоненты бактериофага собираются в фаговые частицы путем заполнения фаговой нуклеиновой кислотой пустотелых капсидов головки. Сформированная головка соединяется с хвостовой частью, образуя новый фаг. Затем в результате лизиса клетки бактериофаги выходят из нее.

Умеренные бактериофаги взаимодействуют с бактериями либо по продуктивному, либо по интегративному типу. Продуктивный тип умеренного фага идет как и у вирулентных фагов и заканчивается лизисом бактерий. При интегративном типе ДНК умеренного фага встраивается в хромосому бактерии, реплицируется синхронно с геномом бактерии, не вызывая ее лизиса (передается при делении бактерии). ДНК фага, встроенная в хромосому бактерии, называется профагом, а культура бактерий — лизогенной; сам процесс — лизогенией (от греч. *lysis* — разложение, *genea* — происхождение).

Хромосома умеренного фага лямбда, введенная в бактерию, вызывает либо лизис, либо лизогенизацию (проникшая в бактерию ДНК умеренного фага приобретает форму кольца и интегрирует в строго определенную область хромосомы). УФ-облучение индуцирует литический процесс.

При лизогении фаги не образуются в результате «выключения» фаговых генов репрессором, кодируемым одним геном фага.

Профаги могут спонтанно или под действием индуцирующих агентов (УФ-лучи, митомицин С и др.) дерепрессироваться, исключаться из хромосомы. Этот процесс заканчивается продукцией фагов (индукция профага) и лизисом бактерий.

Профаг придает бактерии новые свойства, что получило название фаговой конверсии (лат. *conversio* — превращение). Конвертироваться могут морфологические, культуральные, биохимические, антигенные и другие свойства бактерий. Например, наличие профага в дифтерийной палочке обусловливает ее способность продуцировать дифтерийный экзотоксин.

Бактериофаги применяют для профилактики, лечения инфекций, в генной инженерии, а также для диагностики (например, для фаготипирования с целью выявления источника инфекции). См. также: Фаготипирование в разд. 3.2 «Частная бактериология» (с. 92).

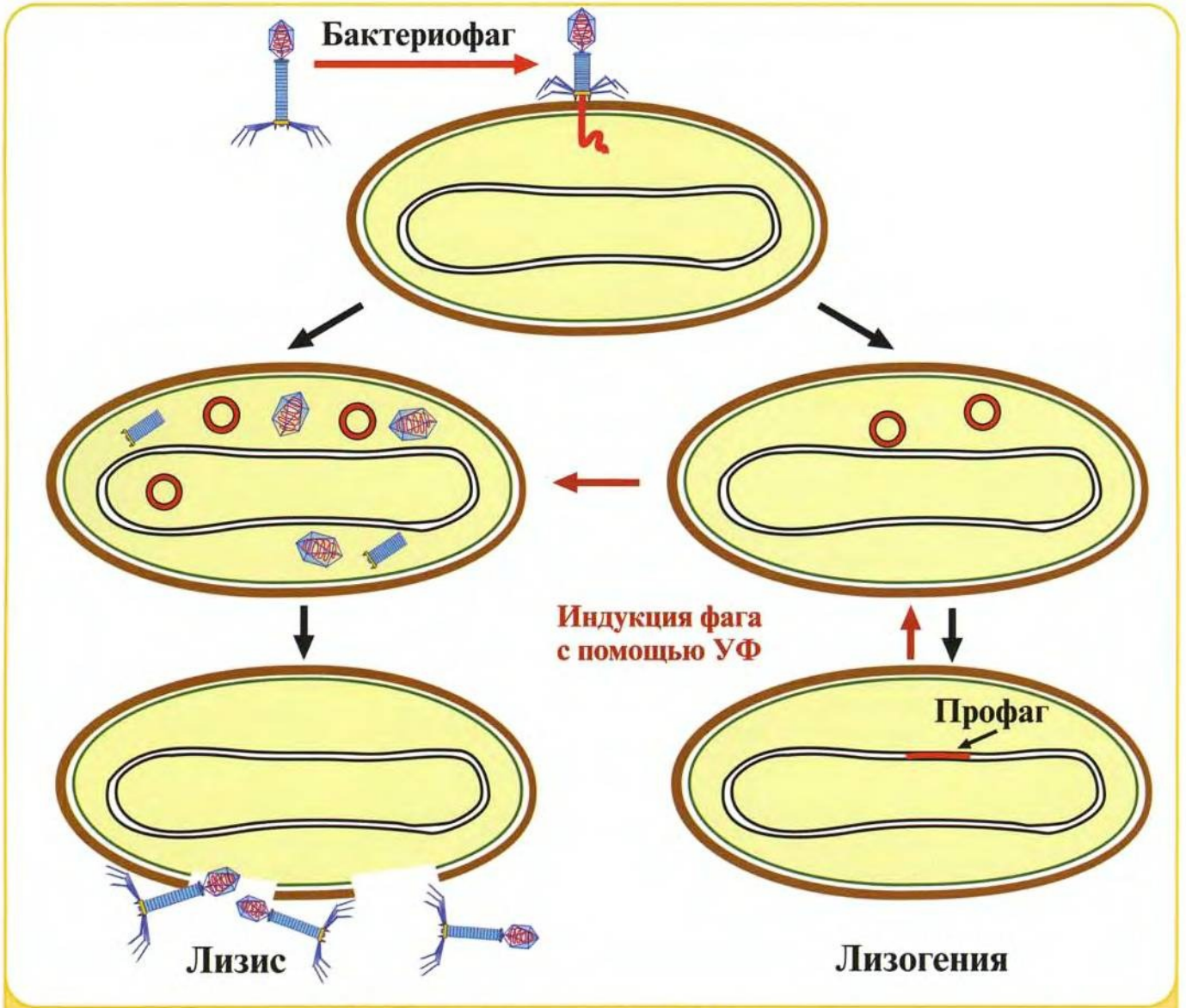


Рис. 4.19. Пути развития умеренного фага лямбда

4.2. ЧАСТНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Основные вирусы человека и животных (классификация и содержание)

Семейство/подсемейство	Представители	Вызываемые болезни	С.
Группа I: ДНК(двунитевые)-вирусы			
Поксвирусы (Poxviridae)	Вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы обезьян, Орф, контагиозного моллюска	Натуральная оспа. Оспоподобные заболевания Контагиозный моллюск	107–108 108–109
Герпесвирусы (Herpesviridae)	Вирус простого герпеса. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса Цитомегаловирус. Вирус Эпстайна—Барр Герпесвирус человека 6, 7 Герпесвирус человека тип 8	Герпес, энцефалит и др. Ветряная оспа, опоясывающий герпес Цитомегалия, инфекционный мононуклеоз Синдром хронической усталости Саркома Капоши?	109–110 111 111–112 112 112
Аденовирусы (Adenoviridae)	Аденовирусы человека	ОРВИ и другие	113
Папилломавирусы (Papillomaviridae)	Папилломавирусы человека	Бородавки (папилломы), рак	113
Полиомавирусы (Polyomaviridae)	Полиомавирусы человека (JC, BK)	Многоочаговая лейкоэнцефалопатия	114
Группа II: ДНК(однонитевые)-вирусы			
Парвовирусы (Parvoviridae)	Парвовирус человека B19	Инфекционная эритема, полиартрит	114
Circinoviridae	TT-вирус	Гепатит TT?	115
Группа III: РНК (двунитевые)-вирусы			
Реовирусы (Reoviridae)	Вирусы: Кемерово, колорадской клещевой лихорадки, ротавирусы человека	Клещевые лихорадки Гастроэнтерит	115–116 117
Группа IV: РНК (плюс однонитевые)-вирусы			
Пикорнавирусы (Picornaviridae)	Вирусы: полиомиелита, Коксаки A и B, ECHO Вирус гепатита A. Риновирусы человека Вирус ящура	Полиомиелит, герпангина, миокардит и др. Гепатит A, ОРВИ Ящур	117–119 119–120 120
Калицивирусы (Caliciviridae)	Вирусы гастроэнтерита группы Норволк	Гастроэнтерит	120
Гепатит E-подобные вирусы	Вирус гепатита E	Гепатит E	120
Астровирусы (Astroviridae)	Астровирусы человека	Диарея	121
Коронавирусы (Coronaviridae)	Коронавирус человека	ОРВИ	121
Флавивирусы (Flaviviridae)	Вирусы: желтой лихорадки, японского энцефалита, лихорадки Западного Нила, Денге, клещевого энцефалита, ОГЛ Вирус гепатита C	Желтая лихорадка, японский энцефалит Лихорадка Западного Нила Лихорадка Денге, клещевой энцефалит Омская геморрагическая лихорадка Гепатит C	122 122 122–123 123 123
Неклассифицированный вирус	Вирус гепатита G	Гепатит G	123
Тогавирусы (Togaviridae)	Вирусы: энцефаломиелитов лошадей, Карельской лихорадки. Вирус краснухи	Энцефаломиелиты лошадей Карельская лихорадка, краснуха	124 124–125
Группа V: РНК (минус однонитевые)-вирусы			
Филовирусы (Filoviridae)	Вирус Марбург. Вирус Эбола	Африканские геморрагические лихорадки	125
Парамиксовирусы (Paramyxoviridae)	Вирусы: кори, парагриппа, эпидемического паротита, респираторно-синцитиальный	Корь, ПСПЭ, парагрипп, эпидемический паротит ОРВИ	125–127 127
Рабдовирусы (Rhabdoviridae)	Вирусы бешенства, везикулярного стоматита	Бешенство Везикулярный стоматит	128 129
Ортомиксовирусы (Orthomyxovirdae)	Influenzavirus типы A, B, C	Грипп	129
Буньявирусы (Bunyviridae)	Вирусы ГЛПС, Крым-Конго геморр. лихорадка	ГЛПС, Крым-Конго геморрагическая лихорадка	130–131
Deltavirus	Вирус гепатита D	Гепатит D	131
Аренавирусы (Arenaviridae)	Вирус ЛХМ. Вирусы Ласса. Гуанарито, Хунин и Мачупо	Лимфоцитарный хориоменингит, лихорадка Ласса Геморрагические лихорадки	131 132
Группа VI: РНК-вирусы (обратнотранскрибирующиеся)			
Ретровирусы (Retroviridae)	Вирус иммунодефицита человека	ВИЧ-инфекция (СПИД)	133
Группа VII: ДНК-вирусы (обратнотранскрибирующиеся)			
Гепаднавирусы (Hepadnaviridae)	Вирус гепатита B	Гепатит B	134

Основные вирусы человека и животных (классификация и содержание)

Семейство/подсемейство	Представители	Вызываемые болезни	С.
Субвирусные агенты: прионы			
Прионы		Прионные болезни	136
Дополнение			
Медленные вирусные инфекции и прионные болезни			136
Арбовирусы, робовирусы			138
Возбудители вирусных гепатитов			139
Острые респираторные вирусные инфекции			139

Поксвирусы (семейство Poxviridae)

Поксвирусы (от англ. *pox* — оспа + *вирусы)* —семейство ДНК-содержащих крупных вирусов, включающее два подсемейства: Chordopoxvirinae — вирусы оспы позвоночных; Entomopoxvirinae — вирусы оспы насекомых. Семейство содержит вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы обезьян и др.

Структура

Вирионы поксвирусов имеют кирпичеобразную или овоидную форму (230 х 400 нм). Поверхность вириона состоит из нитевидных, овоидных элементов. Оболочка и наружная мембрана вириона заключают сердцевину (ДНК и белки) и мембрану сердцевины, которые находятся между двух боковых тел. (рис. 4.21, 4.22)

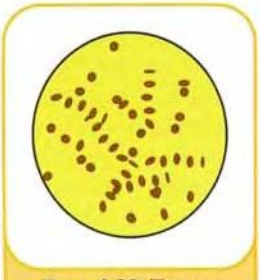


Рис. 4.20. Тельца Пашена

Вирионы поксвирусов — самые крупные; видны при специальных методах окраски в виде так называемых элементарных телец Пашена (окраска серебрением по Морозову). Впервые обнаружены в световом микроскопе Е. Пашеном (1906 г.) в содержимом оспенных везикул.

Сердцевина имеет гантелевидную форму. Геном вириона — двунитевая линейная ДНК с ковалентно замкнутыми концами (шпильки или теломеры). Вирусы имеют более 30 структурных белков. Наружная мембрана собирается вокруг сердцевины в цитоплазме, а оболочка приобретается при выходе из клетки. Ортопоксвирусы синтезируют невирионный гемагглютинин.



Рис. 4.21. Структура ортопоксвируса

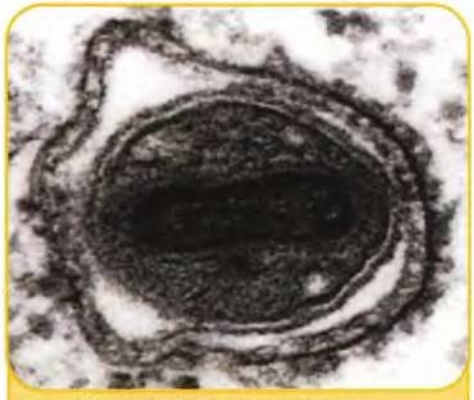


Рис. 4.22. Электронограмма ортопоксвируса (по А. Ф. Быковскому)

Таблица 4.2. Характеристика подсемейства **Chordopoxvirinae** — вирусов оспы позвоночных

Род	Представители	Свойства вирусов
Orthopoxvirus	Вирусы вакцины, натуральной оспы, оспы коров, оспы обезьян, верблюдов, мышей и др.	Поксвирусы — крупные вирусы овоидной формы (230 х 400нм); состоят из оболочки, наружной мембраны и сердцевины (ДНК и белки), расположенной между боковыми телами. Геном — двунитевая линейная ДНК. Репродукция в цитоплазме (включения Гварниери). Вирионы почкуются через плазматическую мембрану и выходят при лизисе клетки.
Parapoxvirus	Вирус Орф. Вирусы папулезного стоматита коров, паравакцины (псевдокоровьей оспы) и др.	
Avipoxvirus	Вирус оспы кур	
Carpipoxvirus	Вирус оспы овец. Вирус оспы коз и др.	
Leporipoxvirus	Вирусы миксомы, фибромы кроликов, белок	
Suipoxvirus	Вирус оспы свиней	
Molluscipoxvirus	Вирус контагиозного моллюска	
Yatapoxvirus	Яба вирус опухоли обезьян. Танапоксвирусы человека, обезьян	

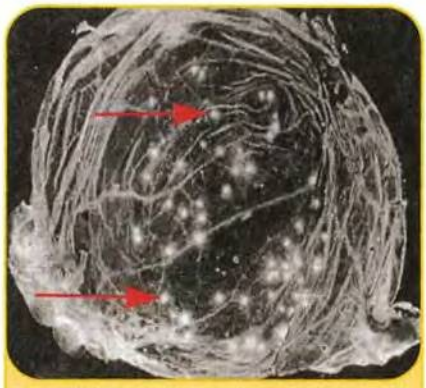


Рис. 4.23. Оспины на хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона, зараженного вирусом натуральной оспы (по С. С. Маренниковой)

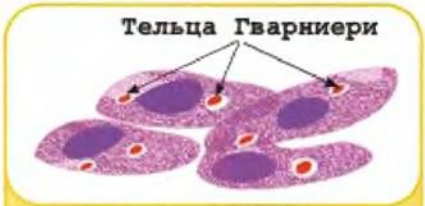


Рис. 4.24. Тельца Гварниери — цитоплазматические (околоядерные) включения описал Г. Гварниери (1892 г.), выявив их на срезах из роговицы зараженного кролика

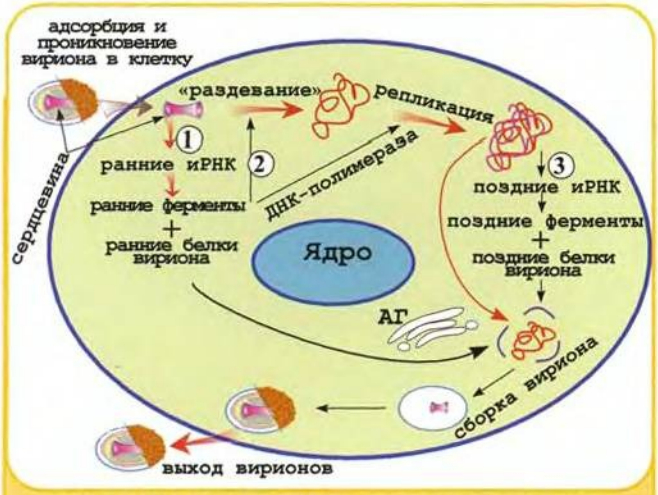


Рис. 4.25. Схема репродукции вируса вакцины

Репродукция вируса вакцины. Вирион проникает с помощью фагоцитарной вакуоли. В вакуоле наружная мембрана вириона удаляется. Затем, с помощью ферментов вируса, происходит транскрипция ранних генов *(1)*. Образуются иРНК, кодирующие ранние ферменты: «раздевающий белок» *(2)*, удаляющий мембрану сердцевины, освобождая вирусную ДНК в цитоплазму; вирусная ДНК-полимераза, реплицирущая геном. В результате поздней транскрипции *(3)* ДНК и белки вируса собираются в сердцевину с сердцевинной мембраной. Образующиеся вирионы покрываются модифицированными мембранами аппарата Гольджи. Наружная мембрана окутывает сердцевину, латеральные тела и ферменты; вирионы почкуются через плазматическую мембрану и выходят при лизисе клетки. Репродукция поксвирусов уникальна для ДНК-содержащих вирусов, поскольку весь цикл происходит в цитоплазме (включения Гварниери). В результате поксвирусы должны кодировать ферменты для синтеза информационной (иРНК) и ДНК, тогда как другие ДНК-содержащие вирусы получают их от клетки-хозяина.

Клинически значимые представители семейства

Вирус натуральной оспы — ДНК-содержащий вирус рода Orthopoxvirus семейства Poxviridae. Возбудитель особоопасной высококонтагиозной болезни — *натуральной оспы* (variola major), сопровождающейся лихорадкой и обильной сыпью на коже и слизистых оболочках. Различают несколько форм натуральной оспы: тяжелую форму (пустулезно-геморрагическая, или черная оспа, сливная оспа) со 100% летальностью; среднетяжелую форму (рассеянная оспа); легкую форму (модифицированная, вариолоид, оспа без сыпи, оспа без повышения температуры). Пути передачи — воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой.

Микробиологическая диагностика. Работу проводят по правилам для особо опасных инфекций. Исследуют содержимое элементов сыпи, отделяемое носоглотки, кровь, пораженные органы и ткани. Вирус выявляют при *электронной микроскопии*, в РИФ, по образованию телец Гварниери. Выделяют вирус путем заражения куриных эмбрионов и культур клеток с последующей идентификацией в реакции нейтрализации (на куриных эмбрионах), РСК, РТГА. *Серологическую диагностику* проводят в РТГА, РСК, РПГА, реакции нейтрализации.

Специфическая профилактика. Прочный иммунитет создает живая оспенная вакцина. Ее готовят из соскобов сыпи инфицированных телят или при культивировании вируса вакцины (осповакцины) на куриных эмбрионах. В связи с ликвидацией оспы обязательная ранее вакцинация отменена с 1980 г.

Вирус вакцины: ДНК-содержащий вирус рода Orthopoxvirus семейства Poxviridae. Использовался в качестве живой вакцины при осуществлении программы ликвидации оспы на земле. Происхождение вируса вакцины неизвестно; является самостоятельным вирусом, отличающимся от возбудителя оспы коров. Считают, что вирус вакцины существует только в виде лабораторных штаммов. Вирус вакцины вызывает оспоподобные локальные поражения, иногда — генерализованную папулезную сыпь.

Вирус оспы обезьян: ДНК-содержащий вирус рода Orthopoxvirus семейства Poxviridae. Вызывает поражения, сходные с проявлениями натуральной оспы.

Вирус Орф: ДНК-содержащий вирус рода Parapoxvirus семейства Poxviridae. Вызывает *контагиозную эктиму* (болезнь Орф) — инфекционный пустулезный дерматит в виде лихорадки и везикулярных высыпаний на лице и руках. Основной резервуар вируса — овцы.

Вирус контагиозного моллюска: ДНК-содержащий вирус рода Molluscipoxvirus семейства Poxviridae. Вызывает *контагиозный моллюск* — образование эритематозных узелков, превращающихся в жемчужно-розовые капсулы; возбудитель передается контактно через микротравмы кожи и слизистых оболочек. Поражает детей и взрослых. У взрослых поражения чаще локализуются в области гениталий.

Танапоксвирусы человека: ДНК-содержащие вирусы рода Yatapoxvirus семейства Poxviridae. Вызывают *лихорадку* и образование на коже одного везикулярного очага. Вирус оспы Тана встречается среди племен в Кении, проживающих в долине реки и озера Тана.

Герпесвирусы (семейство Herpesviridae)

Герпесвирусы (от греч *herpes* — ползучий) —семейство крупных оболочечных ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные инфекции.

Выделены следующие популяции вирусов герпеса:

1. Вирус простого герпеса — **ВПГ** тип **1** (Herpes simplex virus тип 1 — **HSV-1**), или герпесвирус человека ГВЧ-1;
2. Вирус простого герпеса — **ВПГ** тип **2** (Herpes simplex virus тип 2 — **HSV-2**), или герпесвирус человека ГВЧ-2;
3. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (Varicella-zoster virus — **VZV**), или герпесвирус человека ГВЧ-3;
4. Вирус Эпстайна—Барр — **ВЭБ** (Epstein—Barr virus, EBV), или герпесвирус человека ГВЧ-4;
5. Цитомегаловирус — **ЦМВ**, или герпесвирус человека ГВЧ-5;
6. Герпесвирус человека тип 6 — **ГВЧ-6** (Human herpesvirus — HHV-6), или герпесвирус человека ГВЧ-6;
7. Герпесвирус человека тип 7 — **ГВЧ-7** (Human herpesvirus — HHV-7);
8. Герпесвирус человека тип 8 — **ГВЧ-8** (Human herpesvirus — HHV-8).

Семейство **Herpesviridae** включает три подсемейства, отличающиеся по структуре генома, тканевому тропизму, цитопатологии и локализации латентной инфекции:

— подсемейство **Alphaherpesvirinae** — вирусы герпеса (**ВПГ-1, ВПГ-2, VZV**): для этой группы характерен быстрый рост. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, вызывая цитолитическое действие. В нейронах вызывают латентную, персистирующую инфекцию;

— подсемейство **Betaherpesvirinae** — вирусы герпеса (**ЦМВ, ГВЧ-6, ГВЧ-7**): для этой группы характерен медленный рост (латентная инфекция) в клетках эпителия слюнных желез, в гландах, почках, лимфоцитах. Вирусы оказывают цитомегалическое действие (ЦМВ) и лимфопролиферативное действие;

— подсемейство **Gammaherpesvirinae** — вирусы (**ВЭБ**) растут в лимфобластоидных клетках, оказывают лимфопролиферативное действие. Вызывают латентную инфекцию в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. **ВЭБ** вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них.

Структура. Вирион герпесвируса имеет овальную форму диаметром 150–200 нм. В центральной части вириона находится двунитевая линейная ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки. Пространство между капсидом и оболочкой называется тегумент (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации). Геном — двунитевая линейная ДНК. Она состоит: у ВПГ и ЦМВ — из двух фрагментов: короткого S и длинного L, каждый из которых у ВПГ заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющим 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.

Таблица 4.3. Характеристика герпесвирусов человека (семейство **Herpesviridae**)

Подсемейство	Название вируса (общепринятое и официальное)		Цитопатология	Латентная инфекция	Заболевание
Alphaherpesvirinae*	Herpes simplex virus тип 1 (вирус простого герпеса)	ГВЧ-1	Цитолиз эпителия	В нейронах	Оральный герпес, энцефалит
	Herpes simplex virus тип 2 (вирус простого герпеса)	ГВЧ-2			Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Varicella-zoster virus (вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса)	ГВЧ-3			Ветрянная оспа, опоясывающий герпес (лишай)
Betahepesvirinae	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Цитомегалия	В моноцитах, лимфоцититах	Цитомегалия, рак предстательной железы
	Herpes lymphotropic virus	ГВЧ-6	Лимфо-пролиферативное действие	В Т-клетках и ?	Внезапная экзантема, синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека 7	ГВЧ-7			
Gammaherpevirinae	Вирус Эпстайна—Барр	ГВЧ-4		В лимф. ткани, В-клетках	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома
	Герпесвирус человека тип 8	ГВЧ-8		В лимф. ткани	Саркома Капоши ?

*Подсемейство включает также В-вирус обезьян старого света, вызывающий летальное неврологическое поражение.

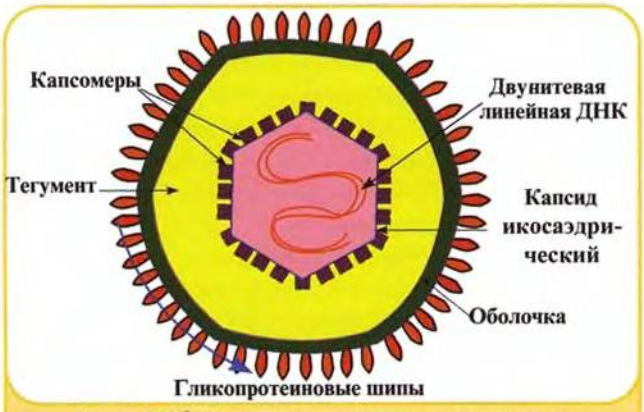


Рис. 4.26. Схема строения герпесвируса



Рис. 4.27. Электронограмма ультратонкого среза вируса Эпстайна—Барр (по А. Ф. Быковскому)

Репродукция. После прикрепления к рецепторам клетки оболочка вириона сливается с клеточной мембраной *(1, 2)*. Освободившийся нуклеокапсид *(3)* доставляет в ядро клетки ДНК вируса. Далее происходит транскрипция части вирусного генома (с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы); образовавшиеся иРНК *(4)* проникают в цитоплазму где происходит синтез (трансляция) самых ранних альфа-белков *(I)*, обладающих регулирующей активностью. Затем синтезируются ранние бета-белки *(II)* — ферменты, включая ДНК-зависимую ДНК-полимеразу и тимидинкиназу, участвующие в репликации геномной ДНК вируса. Поздние гамма-белки *(III)* являются структурными белками, включая капсид и гликопротеины (A, B, C, D, E, F, G, X). Гликопротеины диффузно прилегают к ядерной оболочке *(5)*. Формирующийся капсид *(6)* заполняется вирусной ДНК и почкуется через модифицированные мембраны ядерной оболочки *(8)*. Перемещаясь через аппарат Гольджи, вирионы транспортируются через цитоплазму и выходят из клетки путем экзоцитоза *(9)* или лизиса клетки *(10)*.

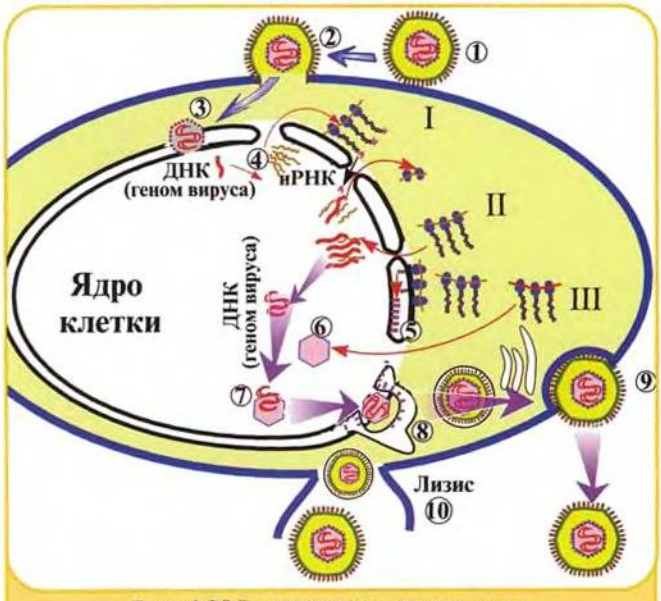


Рис. 4.28 Репродукция герпесвируса

Клинически значимые представители семейства

Вирус простого герпеса относится к семейству Herpesviridae, роду Simplexvirus. Вызывает *простой герпес* (herpes simplex), характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением центральной нервной системы и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.

Вирус простого герпеса включает два типа: ВПГ-1 и ВПГ-2; распространен повсеместно, поражает большую часть населения Земли и существует в организме в латентной форме до момента реактивации.

ВПГ-1 поражает преимущественно область рта, глаз, ЦНС, а ВПГ-2 — гениталии, за что и получил название генитального штамма.

Структура. Структура ВПГ сходна с другими герпесвирусами. Геном ВПГ кодирует около 80 белков, необходимых для репродукции вируса, взаимодействия вируса с клетками организма и иммунным ответом. ВПГ кодирует 11 гликопротеинов, являющихся прикрепительными белками (gB, gC, gD, gH), белками слияния (gB), структурными белками, иммунными белками «уклонения» (gC, gE, gI) и др. Например, С3-компонент комплемента связывается с gC, а Fc-фрагмент IgG связывается с gE/gI-комплексом, маскируя вирус и вирус-инфицированные клетки. Существуют гликопротеины, имеющие общие антигенные детерминанты (gB, gD) для ВПГ-1 и ВПГ-2.



Рис. 4.29. Электронограмма ультратонкого среза ВПГ: *1* — оболочка; *2* — капсид; *3* — тегумент. (По А. Ф. Быковскому и др.)



Рис. 4.30. Клинические проявления генитального герпеса

Микробиологическая диагностика. Исследуют содержимое герпетических везикул, слюну, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, сперму, мочу, цереброспинальную жидкость и мозг, при летальном исходе. В мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, наблюдают синцитий — гигантские многоядерные клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри. Заражают культуру клеток HeLa, Hep-2, человеческих эмбриональных фибробластов. Проводят внутримозговое заражение куриных эмбрионов или мышей-сосунков, у которых развивается энцефалит. Идентификация вируса: РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител; ПЦР. *Серодиагностику* проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и РН по нарастанию титра антител (IgM, IgG).

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением инактивированной культуральной герпетической вакцины.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (Varicella-zoster virus; VZV) относится к семейству Herpesviridae, роду Varicellovirus; имеет самый малый геном среди герпесвирусов. Вирус вызывает две болезни: *ветряную оспу* и *опоясывающий герпес*.

— **Ветряная оспа** (varicella) встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым. Вирус передается воздушно-капельным путем.

— **Опоясывающий герпес** (herpes zoster), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь сопровождается везикулезной сыпью по ходу нервов, лихорадкой и неврологическими нарушениями. Опоясывающим герпесом болеют в основном взрослые; болезнь развивается в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т. е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Микробиологическая диагностика. Исследуют содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь. Вирус выявляют в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, по образованию синцития и внутриядерных включений (тельца Липшютца). Вирус растет (после длительного инкубационного периода) в человеческих диплоидных фибробластах. Идентифицируется вирус в РИФ, РСК, ИФА и реакции нейтрализации. При *серодиагностике* применяют ИФА, РСК и реакцию нейтрализации.

Специфическая профилактика. Разработана живая вакцина для VZV. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина.

Цитомегаловирус, или вирус цитомегалии, относится к семейству Herpesviridae, роду Cytomegalovirus. Вирус цитомегалии (от греч. *cytos* — клетка, *megas* — большой) вызывает ин-



Рис. 4.31. Первичная культура клеток щитовидной железы человека зараженная цитомегаловирусом человека. Световая микроскопия.
Видны массивные внутриядерные включения, отделенные от ядерной оболочки светлой зоной. (по А. Ф. Быковскому, Ф. И. Ершову и др.)

фекцию человека, характеризующуюся поражением многих органов и тканей, протекающую разнообразно — от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с летальным исходом. Наибольшую опасность представляет *врожденная цитомегаловирусная инфекция*. Вирус передается контактно-бытовым путем, респираторно, трансплацентарно, через кровь.

Вирус имеет самый большой геном среди герпесвирусов. Реплицируется только в клетках человека (фибробластах, эпителиоцитах и макрофагах). Вызывает латентную инфекцию в мононуклеарных лимфоцитах, клетках стромы костного мозга и других клетках.

Микробиологическая диагностика. Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость. Инфицированные клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами (25–35 мкм) и внутриядерными включениями в виде «глаза совы» (окраска гематоксилин-эозин). Вирус выделяют в культуре клеток. Идентификацию проводят с помощью ПЦР или в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител. Антитела к вирусу (IgM, IgG) в сыворотке крови больных определяют в ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

Профилактика. Специфические методы профилактики отсутствуют. Лиц с ослабленным иммунитетом оберегают от контактов с инфицированными людьми, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду. При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована не ранее чем через два года (срок персистенции вируса).

Вирус Эпстайна—Барр — ВЭБ относится к семейству Herpesviridae, роду Lymphocryptovirus. Вызывает лимфопролиферативные болезни, *инфекционный мононуклеоз*, интоксикацию, поражение нёбных и глоточных миндалин, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, изменения в крови.

Структура. Вирус Эпстайна—Барр имеет ядерные антигены — nuclear antigens (EBNAs) 1, 2, 3A, 3B, 3C; латентные мембранные протеины (LMPs) 1, 2 и две маленькие Эпстайн—Барр-кодируемые РНК (EBER) молекулы — EBER1 и EBER2. EBNAs и LPs являются ДНК-связывающими белками, считающимися основными для развития инфекции (EBNA-1), иммортализации (EBNA-2) и других целей. (LMPs) — мембранные белки с онкогеноподобным действием.

Патогенез и клиника. Вирус Эпстайна—Барр вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них; обуславливает латентную инфекцию в лимфоидной ткани, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. ВЭБ вызывает бессимптомную, хроническую или острую инфекцию в виде инфекционного мононуклеоза, а также лимфопролиферативные болезни.

1. Инфекционный мононуклеоз характеризуется высокой лихорадкой, недомоганием, фарингитом, лимфаденопатией, спленомегалией.

2. Хроническая инфекция может развиваться как циклическая рекуррентная болезнь; сопровождается низкой лихорадкой, повышенной утомляемостью, головной болью и воспалением горла.

3. Лимфопролиферативные болезни также могут индуцироваться ВЭБ, который является митогеном для В-лимфоцитов; способствует развитию опухолей. Люди с дефектом Т-клеточного иммунитета вместо инфекционного мононуклеоза могут страдать поликлональной лейкемия-подобной В-клеточной пролиферативной болезнью и лимфомой. Возможно также развитие Х-связанной лимфопролиферативной болезни. Реципиенты трансплантата после иммуносупрессивной терапии являются группой риска для посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни после контакта с вирусом или реактивации латентного вируса. Подобные болезни развиваются у больных с ВИЧ-инфекцией. Африканская лимфома Беркитта (эндемическая лимфома) ассоциирована с малярией в Африке. Большой процент поражениий с лимфомой Ходжкина, опухолевые клетки носоглоточной карциномы, эндемичной на Востоке, также содержат последовательности ДНК ВЭБ. В отличие от лимфомы Беркитта, в которой опухолевые клетки получены из лимфоцитов, опухолевые клетки носоглоточной карциномы имеют эпителиальное начало.

4. Волосистая оральная лейкоплакия — характерное для СПИДа поражение слизистой оболочки рта.

Микробиологическая диагностика. Инфекционный мононуклеоз документируется обнаружением атипичных лимфоцитов, лимфоцитозом (моноциты составляют 60–70 % белых кровяных клеток с 30 % атипичных лимфоцитов). Применяют также вспомогательные реакции (агглютинация эритроцитов барана сывороткой крови больного и др.). Недавняя ВЭБ-инфекция выявляется по различным показателям: обнаружение IgM-антител к вирусному капсидному антигену (VCA), повышение титра EBNA и др.

Специфическая профилактика не разработана.

Герпесвирусы человека тип 6 и 7 относятся к семейству Herpesviridae, роду Roseolovirus являются лимфотропными вирусами. Они инфицируют Т-лимфоциты.

ГВЧ-6 был выделен в 1986 г. группой Галло из лимфоцитов крови больных лимфопролиферативными заболеваниями и синдромом приобретенного иммунодефицита. 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-6: ГВЧ-6А и ГВЧ-6В. ГВЧ-6 вызывает: *внезапную экзантему* у младенцев (0,5–3 лет жизни) с внезапным подъемом температуры (40 °С) и таким же спадом через три дня на фоне сыпи; *синдром хронической усталости* с субфебрильной температурой, потливостью, артралгией и слабостью. Возможна лимфаденопатия.

ГВЧ-7 был выделен в 1990 г. Френкелем из Т-лимфоцитов здоровых людей, а затем его выделяли от больных СПИДом, синдромом хронической усталости.

Микробиологическая диагностика. ГВЧ-6 или ГВЧ-7 выделяют при ко-культивировании лимфоцитов периферийной крови с митоген-активированными лимфоцитами. В культуре образуются очень большие многоядерные клетки. Вирионы можно выделить из слюны. Определяют маркерные гены возбудителя в ПЦР. Обнаружение с помощью ИФА в сыворотке крови IgM-антител является признаком острой инфекции.

Герпесвирус человека тип 8 (ГВЧ-8) относится к семейству Herpesviridae, роду Rhadinovirus. В 1994 г. при изучении ткани от эпидемических форм саркомы Капоши у больных СПИДом, были идентифицированы ДНК-последовательности нового герпесвируса человека. Новый вирус получил название ГВЧ-8, или герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши.

Микробиологическая диагностика. Определяют маркерные гены возбудителя в ПЦР.

Аденовирусы (семейство Adenoviridae)

Аденовирусы — семейство безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, выделенных из ткани аденоидов; включает два рода: Mastadenovirus, Aviadenovirus. Аденовирусы вызывают острые респираторные инфекции, конъюнктивит, геморрагический цистит и гастроэнтерит. Известно около 100 серотипов, из которых 49 инфицируют людей. Онкогенными вирусами являются серотипы 12, 18, 31, но не у природных хозяев, а по отношению к другим видам животных. Аденовирусы взаимодействуют с другими вирусами, особенно с дефектными парвовирусами (адено-ассоциированным вирусом).

Таблица 4.4. Характеристика семейства **Adenoviridae**

Род	Представители
Mastadenovirus	Аденовирусы человека Аденовирусы животных
Aviadenovirus	Аденовирусы птиц



Рис. 4.32. Схема строения аденовируса

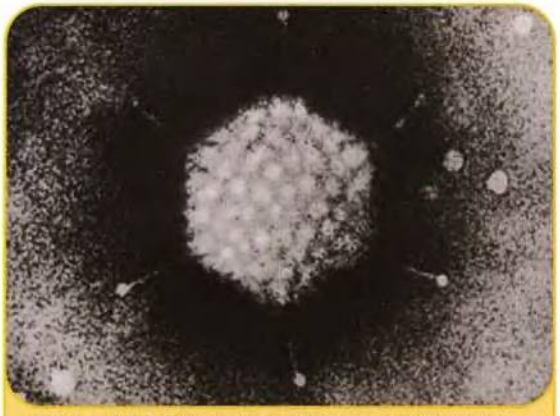


Рис. 4.33. Электронограмма аденовируса

Структура. Вирион аденовирусов имеет форму икосаэдра (диаметр 80–100 нм). Оболочки нет. Капсид заключает двунитевую линейную ДНК, связанную с белками; состоит из двух видов капсомеров-гексонов (240 гексонов) с шестью рядом располагающимися частицами и пентонов на вершине икосаэдра с пятью соседними частицами. Пентоны (12 пентонов) состоят из пентонного основания и гликопротеиновых нитей (фибр), которые дают вирионам видимость спутника. Нити являются прикрепительными белками и гемагглютининами. Пентонное основание и нити токсичны для клетки. Вирион аденовируса содержит 11 полипептидов, из которых 9 полипептидов имеют структурную функцию.

Репродукция. Аденовирусы прикрепляются к рецепторам поверхности клетки с помощью нитей (фиброзного гликопротеина). Затем комплекс вирус-рецептор мигрирует к ямкам поверхности клеточной мембраны, которая формирует эндосому, содержащую вирус (эндоцитоз). Депротеинизация вирионов начинается в цитоплазме и заканчивается в ядре клетки. Репликация вирусной ДНК происходит в ядре клетки. Белки капсида образуются в цитоплазме и затем транспортируются в ядро, где собираются вирионы. Вирус выходит из клетки в результате ее дегенерации и лизиса.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус (из носоглотки, конъюнктивы, фекалий, крови) выделяют при заражении культуры эпителиальных клеток человека (ЦПД, внутриядерные включения) и идентифицируют с помощью РИФ, ИФА, РСК, РН. *Серологический метод*: с помощью РСК, РН, РПГА определяют нарастание титра антител в сыворотке крови. *Иммунная электронная микроскопия* (для обнаружения в фекалиях аденовирусов 40, 41).

Папилломавирусы (семейство Papillomaviridae)

Папилломавирусы ранее входили в семейство Papovaviridae*. В соответствии с решениями 7 Международного Конгресса по таксономии вирусов, с 1 января 2002 г. они выделены в новое семейство — Papillomaviridae. Папилломавирусы человека (ПВЧ) инфицируют и размножаются в сквамозном эпителии кожи, образуя доброкачественные бородавки (папилломы), и в слизистых оболочках, вызывая генитальные, оральные и конъюнктивальные папилломы; индуцируют пролиферацию эпителия. Папилломавирусы обладают онкогенным потенциалом. Так, папилломавирусы человека (ПВЧ-16, ПВЧ-18) вызывают цервикальные папилломы, дисплазию, рак. ПВЧ-16 — самый распространенный в России высокоонкогенный тип.

Вирусы передаются при микротравмах кожи и слизистых оболочек, а также половым путем.



Рис. 4.34. Схема строения папилломавируса



Рис. 4.35. Остроконечные бородавки (кондиломы) на половом члене

Структура. Вирион папилломавируса — без оболочки. Икосаэдрический капсид (55 нм в диаметре) состоит из двух структурных (капсидных) белков, формирующих 72 капсомера. Геном — двунитевая циркулярная ДНК; имеет 8 ранних — early (E1—E8) генов, в зависимости от вируса, и 2 поздних — late (L1, L2), или структурных (капсидных) генов. ДНК вирусов связана с гистоновым клеточным белком. Различается около 120 генотипов папилломавирусов.

Репродукция зависит от клетки-хозяина. Вирус латентный в форме плазмиды находится в базальном слое клеток, но репродуцируется в дифференцирующихся эпителиальных клетках кожи или слизистой оболочки.

После адсорбции, проникновения в базальную клетку, транспортировки вириона к ядру клетки и его депротеинизации происходит транскрипция ранних генов, трансляция ранних белков и начальная репликация ДНК. Затем этот процесс продолжается в вирусинфицированных супрабазальных эпителиальных клетках. По мере завершения дифференциации эпителиальной клетки в ее ядре происходит сборка вирусных компонентов, сборка вирионов и их выход при разрушении ядра. Вирусный геном в трансформируемых клетках обычно интегрирован в геном клетки.

Микробиологическая диагностика. Вирусы содержатся в кератинизированных клетках папиллом, однако не культивируются. Антитела образуются в низком титре. Для диагностики применим метод гибридизации ДНК.

Полиомавирусы (семейство Polyomaviridae)

Полиомавирусы ранее входили в семейство Papovaviridae*. В соответствии с решениями 7 Международного Конгресса по таксономии вирусов, с 1 января 2002 г. выделены в новое семейство — Polyomaviridae. Полиомавирусы человека широко распространены. Антитела к вирусам имеют около 75 % людей. Полиомавирусы обычно не вызывают болезнь, но иногда могут поражать почки (ВК-вирус, выделенный из мочи человека с пересаженной почкой) или глиальные клетки (JC-вирус, выделенный из мозга больного прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией) у иммуносупрессированных людей. Прототипом полиомавирусов является вирус обезьян (Simian virus, SV-40 или ОВ-40) мартышек и макак. Для человека он не патогенен.

*Паповавирусы (от папилломавирусы, полиомавирусы и вакуолизирующий обезьяний вирус, SV-40) — семейство безоболочечных ДНК-содержащих вирусов; включает 2 рода: Papillomavirus, Polyomavirus. Недавно это семейство разделили на два семейства: Polyomaviridae, Papillomaviridae.

Структура и репродукция. Вирионы полиомавирусов — безоболочечные. Полиомавирусы имеют меньший размер (45 нм в диаметре), чем папилломавирусы, и содержат меньшее количество ДНК. Геном разделен на ранний, поздний и некодирующий регионы. Среди белков вирусов различают: ранние неструктурные белки, большой Т-антиген и малый t-антиген; поздние (капсидные) белки — VP1, VP2, VP3. Белок VP1 — главный капсидный белок. Он участвует в прикреплении вируса к клетке. При продуктивной инфекции вирус собирается в ядре и выходит при лизисе клетки. Геном полиомавирусов обычно интегрирован в геном трансформируемой клетки.

Микробиологическая диагностика. Вирусы вызывают ЦПЭ, вакуолизируют цитоплазму (ОВ-40) культур клеток почек зеленой мартышки или плода человека, обладают бляшкообразующими свойствами. Они дифференцируются в РН. Антитела образуются в низком титре.

Парвовирусы (семейство Parvoviridae)

Парвовирусы (лат. *parvus* — маленький) — семейство мелких безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, состоящее их двух подсемейств: Parvovirinae и Densovirinae. Вирусы, патогенные для позвоночных, входят в подсемейство Parvovirinae, которое включает три рода: Erythrovirus, Parvovirus, Dependovirus. Наиболее патогенный представитель — парвовирус человека B19 (возбудитель инфекционной эритемы).

Структура парвовирусов. Парвовирусы необычайно маленькие (18–26 нм в диаметре). Вирион — безоболочечный. Икосаэдрический капсид заключает линейную однонитевую ДНК. Плюс- или минус-нити ДНК упакованы в отдельные вирионы. Два структурных, один неструктурный и несколько меньших белков закодированы на плюс-нити ДНК.



Рис. 4.36. Схема строения парвовируса

Таблица 4.5. Характеристика семейства **Parvoviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Erythrovirus	Парвовирус человека B19	Вирион имеет форму икосаэдра (18–26 нм в диаметре). Оболочки нет. Капсид икосаэдрический, содержит три белка и заключает линейную однонитевую ДНК.
Parvovirus	Вирус алеутской болезни норок, вирусы грызунов	
Dependovirus	Аденоассоциированный вирус (сателлитный вирус) людей (типы 1–5), обезьян, коров, собак	

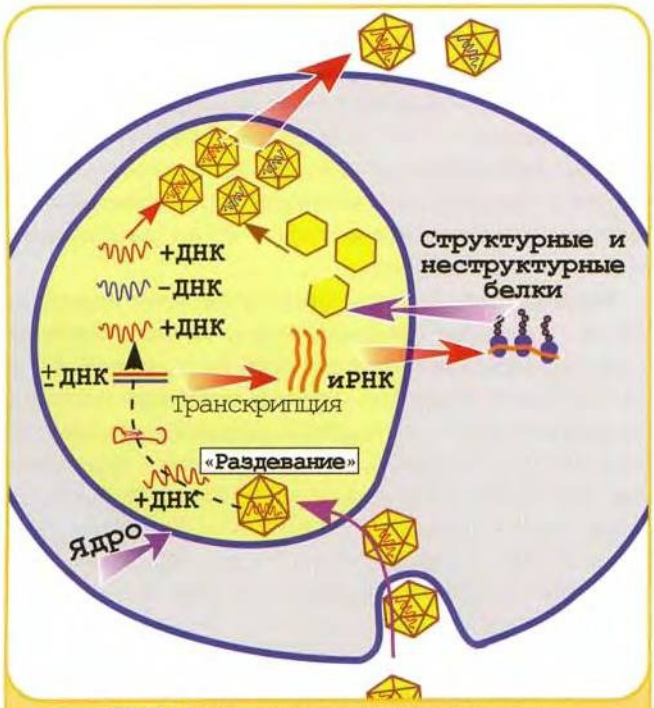


Рис. 4.37. Схема репродукции парвовируса

Репродукция парвовирусов. Поглощенный парвовирус поставляет геном в ядро клетки, где однонитевая ДНК преобразуется в двунитевую ДНК клеточными факторами и ДНК-полимеразой. Двунитевая ДНК-версия вирусного генома требуется для транскрипции и репликации. Репликация происходит только в растущих клетках. Вирусные белки синтезируются в цитоплазме и затем возвращаются в ядро, где собираются вирионы. В результате ядро и цитоплазма клетки дегенерируют. Вирусы освобождаются в результате лизиса клетки.

Краткая характеристика основных представителей

Парвовирус человека B19 — возбудитель *инфекционной эритемы*, сопровождающейся эритематозными, пятнисто-папулезными высыпаниями. Инфицирует клетки-предшественники эритроидного ряда, поражает эритробласты и ретикулоциты, вызывает анемию и острый полиартрит. Вирус может оказывать эмбриопатическое действие.

Аденоассоциированные вирусы не могут самостоятельно размножаться. Они являются дефектными и репродуцируются в присутствии аденовируса — «помощника».

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирусы выделяют на быстро растущих культурах клеток и идентифицируют их при электронной микроскопии, РИФ или с помощью молекулярных зондов. *Серологический метод*: антитела в сыворотке больных выявляют в РСК, РН.

Семейство Circinoviridae

Семейство Circinoviridae содержит TT-вирус (TTV) — безоболочечный ДНК-содержащий вирус, первоначально отнесенный к семейству Circoviridae. Однако на основании полного секвенирования ДНК TT-вируса его предположительно классифицировали как первого представителя нового семейства Circinoviridae. Передается гемотрансмиссивно и фекально-оральным механизмом. Предполагают, что TTV можно рассматривать как представителя нормальной микрофлоры человека. TTV-вирусемия распространена среди здоровых людей. Возможно участие вируса в поражении печени (гепатит).

TTV обнаружен в 1997 г. Nishizawa и др. в сыворотке крови больного с инициалами Т.Т., страдавшего гепатитом неизвестной этиологии. Название вируса соответствует инициалам данного больного.

Структура. TTV — просто устроенный вирус, имеющий икосаэдрический тип симметрии. Размер вириона 30–50 нм. Он содержит кольцевую однонитевую минус-ДНК. Капсид икосаэдрический, состоит из белка VP1. Различают более 10 генотипов вируса.

Репродукция вируса, очевидно, происходит в ядрах гемопоэтических клеток. Вирионы собираются в цитоплазме и выходят при лизисе клеток. Предположительным резервуаром вируса являются гепатоциты.

Микробиологическая диагностика. В сыворотке крови больных выявляют ДНК вируса (с помощью ПЦР) и антитела против вируса в реакции преципитации и др.

Реовирусы (семейство Reoviridae)

Реовирусы (от первых букв англ. *respiratory, enteric, orphan viruses*) — семейство безоболочечных вирусов, содержащих двунитевую фрагментированную РНК; включает респираторные и кишечные вирусы, а также некоторые арбовирусы. Семейство содержит 4 рода: Orthoreovirus, Orbivirus, Coltivirus, Rotavirus.

Структура реовирусов и ротавирусов. Вирионы реовирусов имеют сферическую форму (диаметр 70 нм), двухслойный капсид икосаэдрического типа; оболочки нет. Геном представлен двунитевой фрагментированной (10–12 сегментов) линейной РНК. Вирион содержит транскриптазу (РНК-зависимую РНК-полимеразу). Внутренний капсид и геномная РНК составляют сердцевину вириона. Внутренний капсид реовирусов содержит систему транскрипции; белки лямбда-1, лямбда-3, мю-2. От сердцевины отходят шипы, представ-

Таблица 4.6. Характеристика семейства **Reoviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Orthoreovirus	Ортореовирусы людей, обезьян и др.	Вирусы сферические (70 нм), оболочки нет. Имеют двухслойный икосаэдрический капсид, двунитевую из 10–12 сегментов линейную РНК. Репродукция и сборка в цитоплазме.
Rotavirus	Ротавирусы человека, обезьян	
Coltivirus	Вирус колорадской клещевой лихорадки	
Orbivirus	Вирус Кемерово, вирус синего языка овец	

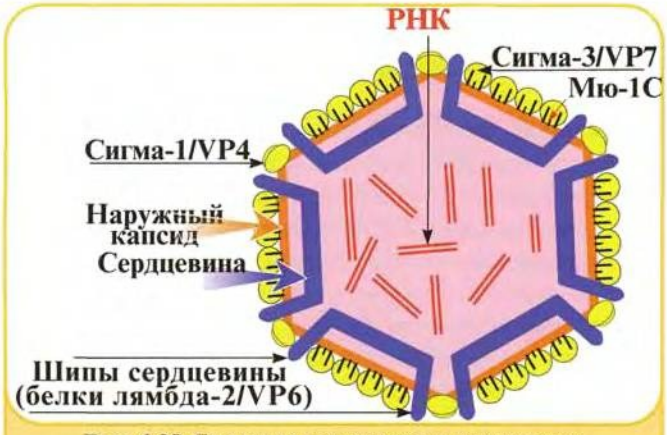


Рис. 4.38. Структура реовирусов и ротавирусов

ленные белком лямбда-2. У ротавирусов внутренний капсид включает белки VP1, VP2, VP3, VP6.

Наружный капсид реовирусов состоит из белков сигма-1, сигма-3, мю-1С, а также белков лямбда-2, отходящих от сердцевины и выступающих в виде шипов. Белок сигма-1 является гемагглютинином и прикрепительным белком. Белок мю-1С определяет способность реовирусов заражать клетки кишечника и впоследствии поражать ЦНС. У ротавирусов наружный капсид включает белки VP4 (шипы, выступающие на поверхности вириона, являющиеся гемагглютинином и прикрепительным белком) и VP7 — основной компонент наружного капсида, являющийся типоспецифическим антигеном. Ротавирусы и ортореовирусы активизируются протеолизом (инфекционные субвирусные частицы — ИСЧ) с увеличением их инвазионной способности.

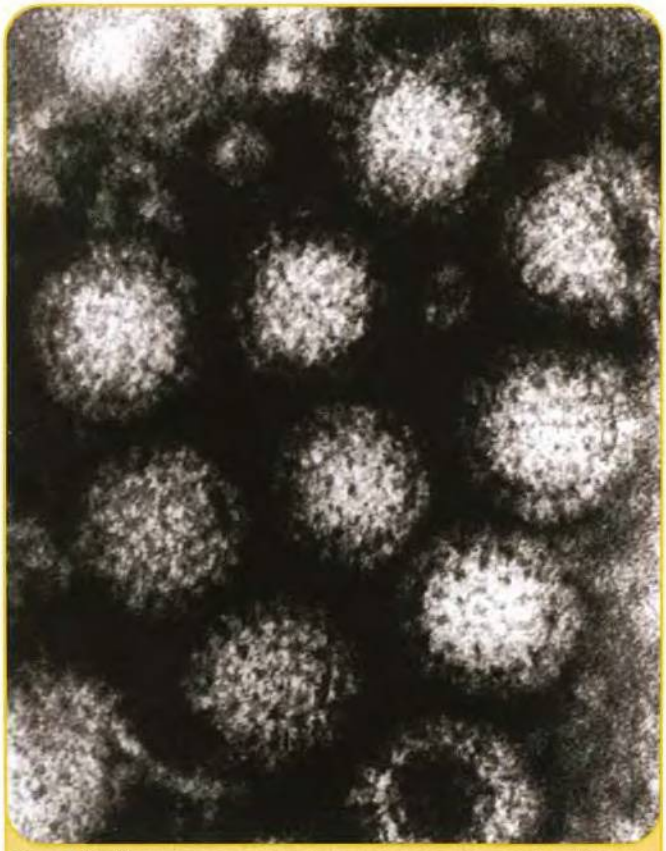


Рис. 4.39. Электронограмма вирионов реовирусов (негативное контрастирование) (по А. Ф. Быковскому и др.)

Репродукция. Вирионы реовирусов могут адсорбироваться (с помощью белка сигма-1) на клетке и проникать рецептор-опосредованным эндоцитозом в цитоплазму, где под влиянием ферментов лизосом происходит частичная депротеинизация — разрушение наружного капсида с образованием субвирусных частиц. Возможно проникновение вирусов в клетку другим механизмом, например, инфекционных субвирусных частиц, не содержащих белка сигма-1. ИСЧ ротавирусов проникают через клеточную мембрану; механизм проникновения неизвестен. ИСЧ освобождают сердцевину в цитоплазме, и ферменты сердцевины инициируют продукцию иРНК. С каждого фрагмента геномной РНК считывается индивидуальная иРНК. Транскрипция генома проходит в две фазы (ранняя и поздняя). Минус нить РНК используется как матрица. Сборка вирионов происходит в цитоплазме (см. Ротавирусы). Вирусы выходят при лизисе клетки.

Краткая характеристика основных представителей.

Ортореовирусы — РНК-содержащие вирусы (род Orthoreovirus семейства Reoviridae), представленные вирусами трех серотипов. Они широко распространены, выделяясь от людей, млекопитающих в норме или при желудочно-кишечных и респираторных инфекциях.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: заражают культуру клеток или интрацеребрально мышей-сосунков. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РН, РПГА и РТГА.

Орбивирусы — РНК-содержащие вирусы (род Orbivirus семейства Reoviridae). Род Orbivirus получил свое название из-за кольцевидной формы капсомеров вирионов (*orbis* — кольцо). Род Orbivirus включает возбудителей арбовирусной инфекции: вирус Кемерово и вирус синего языка овец. Вирус Кемерово переносится иксодовыми клещами, вызывает *Кемеровскую лихорадку*. Вирус синего языка овец переносится мокрецами.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: заражают культуру клеток или интрацеребрально мышей-сосунков. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РСК, РПГА и РН.

Колтивирусы — РНК-содержащие вирусы рода Coltivirus семейства Reoviridae. Род Coltivirus включает вирус колорадской клещевой лихорадки, вызывающий арбовирусную инфекцию (переносится клещами).

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: заражают культуру клеток или — интрацеребрально — мышей-сосунков. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РСК, РПГА и РН.

Ротавирусы — РНК-содержащие вирусы рода Rotavirus, семейства Reoviridae. Свое название они получили из-за строения вириона (лат. *rota* — колесо). Ротавирусы человека вызывают *острый энтерит* новорожденных и детей раннего возраста.

Структура (рис. 4.38). Вирион ротавирусов сферический (70 нм), содержит двунитевую фрагментированную (11 сегментов) РНК. Двухслойный капсид (наружный и внутренний) имеет форму колеса с отходящими внутрь «спицами». Вирион имеет 8 белков. Внутренний капсид включает белки VP1, VP2, VP3, VP6. Наружный капсид включает: 1) белки VP4 (шипы, выступающие на вирионе, являющиеся гемагглютинином и прикрепительным белком); 2) белок VP7 — основной компонент наружного капсида (типоспецифический антиген).

Репродукция. Вирионы могут проникать рецептор-опосредованным эндоцитозом в клетку *(1)*, где под влиянием ферментов лизосом происходит частичная депротеинизация — разрушение наружного капсида с образованием субвирусных частиц. Однако это тупик для ротавирусов. Другой механизм проникновения заключается в том, что вирионы ротавирусов активируются протеазами (например, в ЖКТ), превращаясь в инфекционные субвирусные частицы, которые пенетрируют клеточную мембрану *(2)* и в цитоплазме утрачивают наружный капсид (под действием лизосом), освобождая сердцевину *(3)*. Ферменты сердцевины инициируют продукцию иРНК, используя в качестве матрицы минус-нить РНК. Белки VP7 и NS28 синтезируются как гликопротеины и экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме — ЭР *(4)*. Плюс-РНК является иРНК. Она включена внутрь капсидов как матрица для репликации +/– сегментированного генома. Капсиды ротавирусов агрегируют *(5)*, связываются с белком NS28 в (ЭР) и приобретают белок VP7 наружного капсида. Вирусы выходят при лизисе клетки.

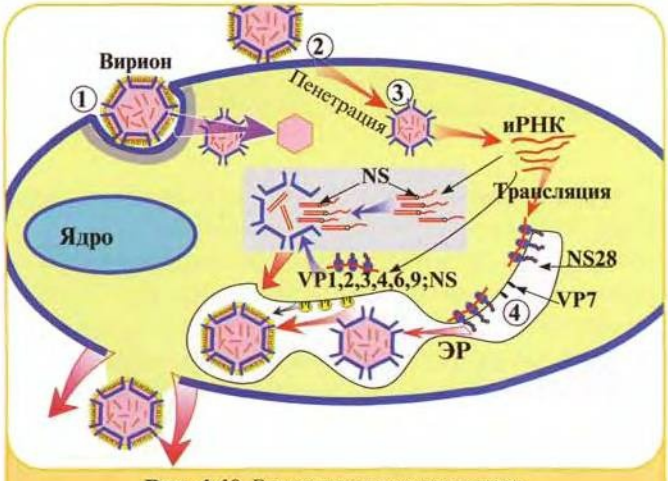


Рис. 4.40. Репродукция ротавирусов

Микробиологическая диагностика. Вирус обнаруживают в фильтрате фекалиий с помощью иммунной электронной микроскопии, ИФА, иммунодиффузионной преципитации в агаре, РСК, РН, РИФ, реакции ко-агглютинации, клонированных РНК-зондов. *Серологический метод*: в сыворотке крови определяют нарастание титра антител с помощью ИФА, РСК, РПГА, РН, РИФ.

Пикорнавирусы (семейство Picornaviridae)

Пикорнавирусы (от итал. *piccolo* — малый, + англ. *rna* — рибонуклеиновая кислота) — семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс-РНК. Семейство насчитывает более 230 представителей и состоит из 8 родов, среди которых наибольшее значение имеют Enterovirus, Rhinovirus, Cardiovirus, Aphthovirus и Hepatovirus. Вирусы поражают позвоночных; многие представители семейства патогенны для человека.

Структура. Пикорнавирусы относятся к простым вирусам (без оболочки). Диаметр вируса — около 30 нм. Однонитевая плюс-РНК с протеином VPg окружена икосаэдрическим капсидом. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых, в свою очередь, состоит из 5 белковых субъединиц (протомеры). Протомеры образованы 4 вирусными полипептидами (VP1, VP2, VP3, VP4).

Репродукция. Вирус взаимодействует с рецепторами на поверхности клетки. Геном вируса может поступить в клетку путем эндоцитоза *(1')* с последующим выходом нуклеиновой кислоты *(2)* из вакуоли или путем инъекции РНК через цитоплазматическую мембрану *(1)* клетки. На конце РНК имеется вирусный протеин *(3)* — VPg. Геном используется как иРНК для синтеза бел-

Таблица 4.7. Характеристика семейства **Picornaviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Enterovirus	Вирусы: полиомиелита 1, 2, 3; Коксаки А, В; ECHO; энтеровирусы 68–71; другие энтеровирусы	Пикорнавирусы — мелкие, просто организованные вирусы диаметром 20–30 нм. Вирион состоит из икосаэдрического капсида, содержащего однонитевую плюс-РНК. Энтеровирусы (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируются в культурах клеток из тканей человека и обезьяны. Имеют общие для всего рода группоспецифический и типоспецифический антигены. Энтеровирусы резистентны к pH 3–9, детергентам, сохраняются в сточных водах. Риновирусы неустойчивы к кислым значениям pH.
Rhinovirus	Риновирусы человека (свыше 100 серотипов), риновирусы крупного рогатого скота	
Cardiovirus	Вирус энцефаломиокардита и менговирус, вирус энцефаломиелита мышей	
Aphthovirus	Вирус ящура	
Hepatovirus	Вирус гепатита А	

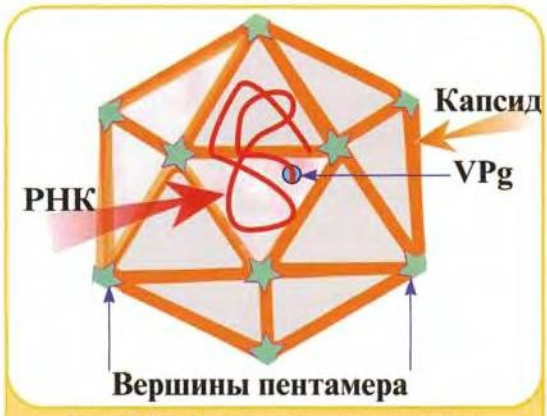


Рис. 4.41. Структура пикорнавирусов

ка *(4, 5)*. Один большой полипротеин *(4)* 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 *(6)*, в него включается геном, образуя вирион. Вирионы освобождаются из клетки посредством ее лизиса. Репродукция происходит в цитоплазме клеток и сопровождается цитопатическим действием. В культурах клеток под агаровым покрытием вирусы образуют бляшки.

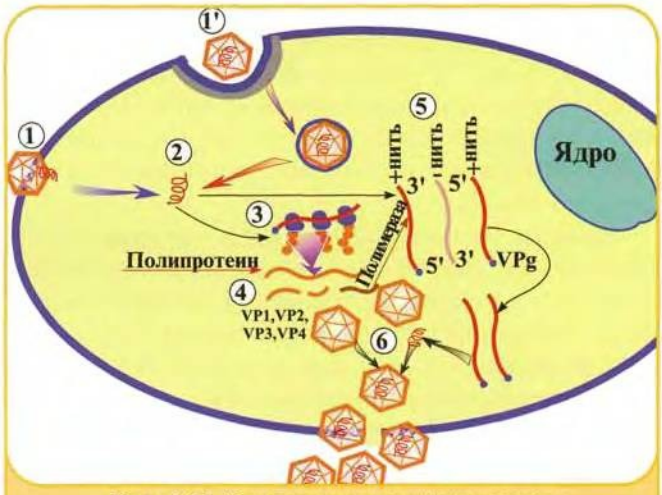


Рис. 4.42. Репродукция пикорнавирусов

Краткая характеристика основных представителей.

Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы рода Enterovirus (от греч. *enteron* — кишка) семейства Picornaviridae. Род Enterovirus включает вирусы полиомиелита, вирусы Коксаки А и В, ECHO, энтеровирусы 68–71. Энтеровирусы различаются по антигенным свойствам (серотипы) и обозначаются порядковыми номерами (арабскими цифрами). Например, вирусы полиомиелита 1, 2, 3 — как энтеровирусы 1, 2, 3 и т.п. Предложены (7th ICTV Report, 2001) следующие виды и серотипы рода Enterovirus (табл. 4.8).

Энтеровирусы обитают преимущественно в кишечнике человека и вызывают разнообразные по клиническим проявлениям болезни человека. Источником инфекции являются больные и носители. Из организма больного вирусы выделяются с носоглоточной слизью и фекалиями, из организма вирусоносителя — с фекалиями. Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, через мух. В первые 1–2 недели болезни они выделяются из носоглотки, обуславливая воздушно-капельный путь передачи. Вызывают полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания, менингиты, энцефалиты, миалгию, миокардит, острые респираторные заболевания, гастроэнтерит, конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее и др. Энтеровирусы 70 вызывают геморрагический конъюнктивит, а энтеровирусы 71 — полиомиелитоподобные заболевания.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, реже — из цереброспинальной жидкости, крови; заражают культуры клеток (полиовирусы, ECHO, Коксаки В, отдельные серовары Коксаки А) или мышей-сосунков (Коксаки А). Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РП в геле, РН, ИФА. *Серологический метод*: в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РП, РН, ИФА.

Вирусы полиомиелита 1, 2, 3 — РНК-содержащие вирусы рода Enterovirus семейства Picornaviridae. Вызывают *полиомиелит* — острое лихорадочное заболевание, сопровождающееся поражением нейронов серого вещества (греч. *polios* — серый) спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые атрофические параличи и парезы мышц ног, туловища, рук. Различают 3 серотипа вирусов полиомиелита (1, 2, 3), которые не вызывают перекрестного иммунитета, поэтому для специфической профилактики полиомиелита применяются убитые или живые вакцины, состоящие из всех трех типов вирусов. Все серотипы патогенны для обезьян, у которых возникает заболевание, сходное с полиомиелитом человека. Рецептором полиовирусов являются молекулы CD155. Источник инфекции — человек; основной механизм передачи — фекально-оральный; в начале болезни возможна аэрогенная передача.

Таблица 4.8. Виды и серотипы рода **Enterovirus**

Виды	Серотипы	Количество серотипов
Полиовирус человека (Poliovirus)	Полиовирус 1, полиовирус 2, полиовирус 3	3
Энтеровирус А человека (Human enterovirus A)	Коксакивирусы А человека (А2–А8, А10, А12, А14, А16), энтеровирус 71 человека	12
Энтеровирус В человека (Human enterovirus B)	Коксакивирусы В человека (В1–В6), коксакивирус А9, ECHO-вирусы человека (1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33), энтеровирус 69 человека	36
Энтеровирус С человека (Human enterovirus C)	Коксакивирусы А человека (А1, А11, А13, А15, А17–А22, А24)	11
Энтеровирус D человека (Human enterovirus D)	Энтеровирус 68 человека, энтеровирус 70 человека	2

Микробиологическая диагностика. Исследуют кал, отделяемое носоглотки, цереброспинальную жидкость, сыворотку крови. *Вирусологический метод*. Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения первичных и перевиваемых культур клеток почек зеленых мартышек. Типовая идентификация вирусов с помощью специфических диагностических сывороток в реакциях нейтрализации, иммунофлюоресценции, ИФА. Важна дифференциация патогенных штаммов от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой вакциной. *Серологический метод* основан на выявлении с помощью РН, РСК специфических IgM или 4 кратного нарастания титра антител в парных сыворотках (в остром периоде и периоде реконвалесценции).

Специфическая профилактика: 1) живая пероральная вакцина А. Сэбина, М. П. Чумакова и А. А. Смородинцева, из штаммов 3 типов вируса, полученных А. Сэбином путем селекции мелкобляшечных вирусов; 2) инактивированная формалином вакцина Дж. Солка.

Вирусы Коксаки А и В — РНК-содержащие вирусы рода Enterovirus семейства Picornaviridae. Вирусы Коксаки 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 вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатых мышц; вирусы Коксаки В вызывают поражение ЦНС, развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры и иногда миокарда и др.

У людей вирусы Коксаки А вызывают герпангину (герпетиформные высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), пузырчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, диарею у детей; возможна сыпь. Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, плевродинию (болезненные приступы в области груди, лихорадка, иногда плеврит).

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, заражают культуры клеток HeLa или почек обезьян (Коксаки В, отдельные серотипы Коксаки А) или мышей-сосунков (Коксаки А, дающие слабо выраженное ЦПД в культуре клеток). Учитывают характер патологических изменений у зараженных мышей. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА. *Серологический метод*: в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА.

Вирусы ECHO — РНК-содержащие вирусы рода Enterovirus семейства Picornaviridae; насчитывают более 30 серотипов. Вирусы ECHO не патогенны для лабораторных животных. Название ECHO — от англ. *enteric cytopathogenic human orphans viruses* (кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты). Вирусы вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания; возможна сыпь.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки; заражают культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА. *Серологический метод*: в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА.

Вирус гепатита А — РНК-содержащий вирус рода Hepatovirus семейства Picornaviridae. Вызывает вирусный *гепатит А*. Механизм передачи — фекально-оральный. Обладает гепатотропизмом, медленным и нецитолитическим циклом репродукции. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитопатического действия, а в результате иммунопатологических механизмов. После инфекции возникает пожизненный иммунитет.

Таблица 4.9. Характеристика вируса **гепатита А**

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	27–30 нм	Фекально-оральный	HAAg, anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HAV РНК

Структура. Вирус гепатита А имеет структурные признаки пикорнавирусов. Мелкие вирусы, диаметром 27–30 нм. Геном — однонитевая плюс-РНК, окруженная икосаэдрическим капсидом. Геном имеет белок VPg. По антигенным свойствам — один серотип. Выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов. Вирус высвобождается из клетки путем экзоцитоза. ЦПД не выражено. Вирус отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию. Относительно устойчив во внешней среде (в воде, выделениях больных). Экспериментальную инфекцию возможно воспроизвести на обезьянах — мармозетах и шимпанзе.

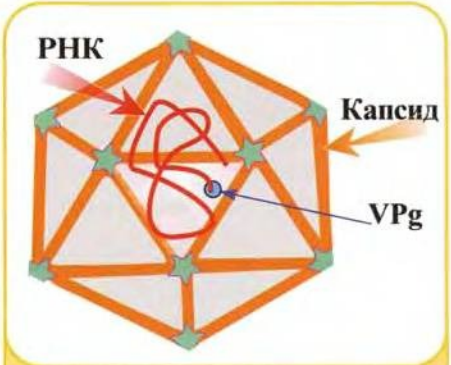


Рис. 4.43. Схема строения вируса гепатита А

Микробиологическая диагностика. 1) РНК вируса (HAV RNA) выявляют (амплификация) в сыворотке крови, фекалиях, воде и пищевых продуктах. 2) Антиген вируса (HAV Ag) выявляют в экстрактах фекалий с помощью ИФА; проводят *иммунную электронную микроскопию*. 3) IgM-антитела (анти-HAV IgM) и IgG-антитела (анти-HAV IgG) выявляют в сыворотке крови с помощью ИФА, РИА, РНГА.

Специфическая профилактика. Применяется инактивированная культуральная концентрированная вакцина. Разработана рекомбинантная вакцина. Неспецифическая профилактика направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения.

Риновирусы — РНК-содержащие вирусы рода Rhinovirus семейства Picornaviridae; наиболее частые возбудители острых инфекций верхних дыхательных путей (ОРВИ). Идентифицировано свыше 100 серотипов. Типовой вид — риновирус А человека (74 серотипа, причем серотип 1 делят на 2 антигенных подтипа). Вид риновирус В человека включает 25 серотипов. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (ICAM-I), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: аэрозольным и контактно-бытовым. Вирусы проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют на культуре клеток, обнаруживают в РИФ. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РН.

Вирус ящура — РНК-содержащий вирус рода Aphthovirus семейства Picornaviridae; вызывает *ящур* — зоонозную инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадочным состоянием, язвенными (афтозными) поражениями слизистой оболочки рта, кожи кистей и стоп. Вирус ящура по морфологии и химическому составу сходен с другими пикорнавирусами. Известны 7 серотипов вируса, включающих более 60 вариантов, которые различаются по антигенной структуре. Обладает высокой вирулентностью и дерматропностью. Вирус может длительно (несколько недель) выживать в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах; чувствителен к дезинфектантам. Естественным резервуаром вируса ящура служат больные животные, крупный рогатый скот. От больных животных вирус выделяется с молоком, со 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 *серологического метода* исследуют парные сыворотки в РСК, РН, РПГА, ИФА.

Калицивирусы (семейство Caliciviridae)

Калицивирусы — семейство РНК-содержащих, безоболочечных вирусов с икосаэдрическим капсидом, имеющим чашеобразные углубления (лат. *calix* — чаша). Содержит вирусы гастроэнтерита группы Норволк и вирус везикулярной экзантемы свиней. В соответствии с решениями 7 Международного Конгресса по таксономии вирусов, с 1 января 2002 г. вступает в силу новая классификация, по которой вирус гепатита Е переведен из семейства Caliciviridae в группу гепатит Е-подобных вирусов.

Вирусы гастроэнтерита вызывают некротические поражения эпителиоцитов тонкой кишки, боли в животе и диарею. Механизм передачи — фекально-оральный. Основной путь передачи — водный и пищевой.

Структура. Вирион безоболочечный; имеет икосаэдрический капсид с 32 чашеобразными углублениями (ямками). Форма — сферическая (диаметр 27–38 нм) с неровным профилем. На поверхности вириона различают 10 выступов, сформированных краями чашеобразных углублений. Вирионы имеют один главный полипептид и два минорных белка. Геном — линейная, однонитевая плюс-РНК, с которой ковалентно связан небольшой полипептид (VPg).



Рис. 4.44. Схема строения калицивируса

Репродукция и сборка вирионов — в цитоплазме. Выход вирионов — при лизисе клеток.

Микробиологическая диагностика. Применяют *метод иммунной электронной микроскопии* для обнаружения калицивирусов в кале.

Вирус гепатита Е

Вирус гепатита Е (HEV) ранее относился к семейству Caliciviridae. Недавно он был переведен из данного семейства в группу гепатит Е-подобных вирусов. Впервые описан М. С. Балаяном и соавт. в 1983 г. Вызывает *гепатит Е* — антропонозную инфекцию с преимущественным поражением печени. Источник инфекции — больные люди. Механизм передачи — фекально-оральный. Основной путь передачи — водный.

Структура. Вирион безоболочечный, сферический; диаметр 27–34 нм. Капсид икосаэдрический. Геном — однонитевая плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, папаинподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод* — в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА определяют: антиген вируса (HEVAg); антитела к вирусу (анти-HEV IgM, анти-HEV IgG). *Молекулярно-генетический метод* — применяют кДНК-гибридизацию и ПЦР для определения РНК вируса (HEV RNA) в кале и в сыворотке крови больных в острой фазе инфекции. Применяют также *метод иммунной электронной микроскопии* при выделении вируса с калом.

Профилактика. Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Созданы неживые цельновирионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

Таблица 4.10. Характеристика семейства **Coronaviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Coronavirus	Коронавирус человека Вирусы инфекционного бронхита птиц, гепатита мышей	Вирусы сферические (80–220 нм) имеют оболочку и спиральный нуклеокапсид. Геном — однонитевая плюс-РНК. **Репродукция:** цитоплазма. **Сборка:** почкованием от мембран шероховатого эндоплазматического ретикулума или аппарата Гольджи

Астровирусы (семейство Astroviridae)

Астровирусы — семейство плюс-однонитевых РНК-содержащих вирусов (размер 28–30 нм). Вирионы имеют звездообразную форму (греч. *astron* — звезда). Астровирусы выделены от птиц, кошек, собак, свиней, овец, коров и человека. Различают 7 серотипов астровирусов человека. Астровирусы вызывают диарею, особенно у детей. Механизм передачи — фекально-оральный.

Микробиологическая диагностика: обнаружение вирусов в фекалиях с помощью *иммунной электронной микроскопии*.

Коронавирусы (семейство Coronaviridae)

Коронавирусы — семейство РНК-содержащих вирусов, имеющих оболочку; включает один род —Coronavirus. Из оболочки вирусов выступают большие образования в виде булав — так называемые пепломеры. Свое название коронавирусы получили из-за сходства поверхности вириона с солнечной короной. Они вызывают респираторные инфекции, в том числе «заразный» насморк, инфекции ЖКТ и нервной системы у человека и животных.

Структура. Коронавирусы (рис. 4.45) имеют размер 80–220 нм. Вирион имеет оболочку, в которую встроены два гликопротеина: Е1 (трансмембранный, матриксный гликопротеин) и Е2 (пепломер). Матриксный гликопротеин Е1 пронизывает оболочку и взаимодействует с нуклеокапсидом внутри вирусной частицы; он участвует в слиянии оболочки вируса с клеточной мембраной. Некоторые штаммы имеют также третий гликопротеин — Е3 (гемагглютинин-нейраминидазу).



Рис. 4.45. Схема строения коронавируса

Нуклеокапсид вируса — это протяженная, гибкая спираль, состоящая из геномной плюс-нити РНК и большого количества молекул нуклеокапсидного белка N. Вирусный геном — однонитевая плюс-РНК. Вирус имеет самый большой геном из РНК-содержащих вирусов.

Репродукция. Коронавирусы присоединяются к клетке *(1)* при помощи пепломеров (гликопротеина Е2) и проникают в клетку (рис. 4.46) — при слиянии вирусной оболочки с плазматической мембраной или посредством эндоцитоза *(2)*. Геномная РНК связывается с рибосомами и служит в качестве иРНК при синтезе РНК-зависимой РНК-полимеразы *(3)*, которая затем считывает геномную РНК, синтезируя минус-нить полной длины *(4)*. При считывании минус-нити образуется новая геномная плюс-РНК *(5)* и набор из 5–7 субгеномных иРНК *(6)*. При трансляции каждой субгеномной иРНК образуется один белок *(7)*. Белок N связывается в цитоплазме с геномной РНК, в результате чего образуется спиральный нуклеокапсид *(8)*. Гликопротеины Е1, Е2 переносятся *(9, 10)* в эндоплазматический ретикулум (ЭР) и аппарат Гольджи (АГ). Нуклеокапсид почкуется через мембраны внутрь шероховатого эндоплазматического ретикулума, содержащего вирусные гликопротеины Е1, Е2 *(10)*. Вирионы транспортируются в везикулах к клеточной мембране *(11)* и выходят из клетки путем экзоцитоза *(12)*.

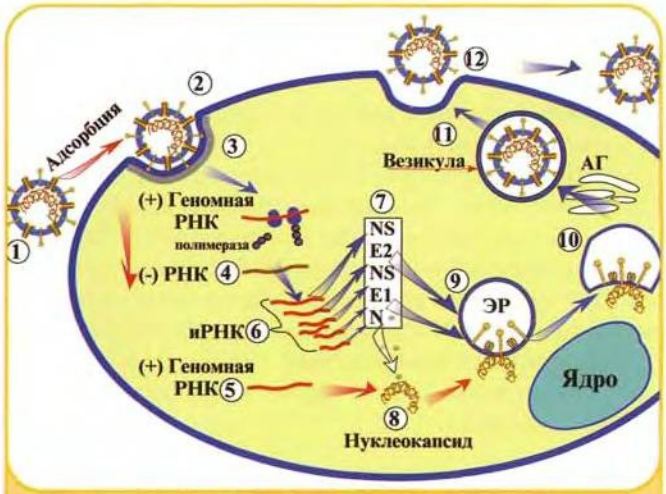


Рис. 4.46. Схема репродукции коронавирусов

Микробиологическая диагностика. Вирусы идентифицируют в эпителии носа и глотки с помощью РИФ. *Серологический метод*: в парных сыворотках крови выявляют антитела с помощью РСК, ИФА, РН.

Флавивирусы (семейство Flaviviridae)

Флавивирусы (от лат. *flavus* — желтый, по типовому вирусу желтой лихорадки) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, относящихся (кроме вируса гепатита С) к экологической группе арбовирусов (табл. 4.11).

Структура. Строение флавивирусов сходно со строением тогавирусов. Флавивирусы имеют сферическую форму (40–60 нм). Вирион состоит из оболочки, капсида и генома — однонитевой линейной плюс-РНК. Шипы оболочки состоят из двух белков, из них (Е1) является гемагглютинином. Капсидный белок имеет меньшую мол. массу, чем у альфавирусов.

Репродукция. Вирионы проникают в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Репродукция флавивирусов осуществляется более медленно по сравнению с тогавирусами. В



Рис. 4.47. Схема строения флавивируса

цитоплазме образуется только один тип иРНК. Полипротеин, кодируемый геномом вируса желтой лихорадки, содержит от 4 до 8 неструктурных белков (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, Ns4b, NS5, включая протеазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу), а также структурные белки капсида (С) и оболочки (Е). Вирионы собираются и почкуются через мембрану эндоплазматического ретикулума. Выход вируса происходит путем экзоцитоза или при лизисе клетки.

Микробиологическая диагностика арбовирусных инфекций, вызываемых флавивирусами. *Вирусологический метод*: вирус выделяют (из цереброспинальной жидкости, крови, мочи, реже из носоглоточных смывов, фекалий) при заражении культуры клеток или мышей-сосунков в мозг. Вирус обнаруживают с помощью реакции биологической нейтрализации или ПЦР. *Серологический метод*: для определения в сыворотке крови антител или антигенов вируса применяют РТГА с эритроцитами гусей, РСК, РПГА, ИФА, РН.

Специфическая профилактика. Применяют в основном убитые формалином вакцины (кроме живой вакцины против желтой лихорадки).

Краткая характеристика основных представителей

Вирус желтой лихорадки — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) — *желтую лихорадку*, сопровождающуюся интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени. Различают джунглевую форму (переносится от обезьян к человеку) и городскую форму желтой лихорадки (переносится от человека к человеку).

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из крови при заражении мышей-сосунков, куриных эмбрионов, культуры клеток; идентификация вируса проводится в РН. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РСК, РТГА, ИФА, РРГ, РН.

Специфическая профилактика. Людям, направляющимся в неблагополучные по желтой лихорадке регионы, прививают живую вакцину (штамм 17D), которая создает длительный иммунитет (более 10 лет); ревакцинацию проводят раз в 20 лет. Менее распространена живая вакцина из штамма «Дакар».

Вирус японского энцефалита — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) — *японский энцефалит* в виде лихорадки, интоксикации, менингоэнцефалита.

Вирус лихорадки Западного Нила — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, кожных экзантем, полиаденита, менингоэнцефалита.

Вирус Денге (вирус лихорадки Денге) — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) — *лихорадку Денге*, сопровождающуюся геморрагической диареей, интоксикацией; из-за мышечных и суставных болей возбужденный больной изменяет походку, что и отразилось в название болезни (от англ. *dandy* — франт).

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют при заражении культур клеток, новорожденных мышей. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РСК, РН, РТГА, ИФА.

Таблица 4.11. Характеристика семейства **Flaviviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Flavivirus	Вирусы, переносимые комарами (вирусы: желтой лихорадки, Денге, японского, долины Муррея и Сент-Луис энцефалитов, лихорадки Западного Нила Вирусы, переносимые клещами (вирусы: Кьяссанурской лесной болезни, клещевого энцефалита, Шотландского энцефаломиелита овец, Омской геморрагической лихорадки, Повассан, Негиши) и др.	Вирусы сферические (40–60 нм), имеют оболочку, капсид, однонитевую линейную РНК. **Репродукция** — в цитоплазме. Вирионы почкуются через мембрану эндоплазматического ретикулума и выходят путем экзоцитоза или при лизисе клетки.
Pestivirus	Вирусы диареи крупного рогатого скота и свиней	
Hepacivirus	Вирус гепатита С	

Вирус энцефалита долины Муррея — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) — в виде лихорадки, интоксикации, диффузного менингоэнцефалита, судорог.

Вирус энцефалита Сент-Луис — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, интоксикации, диффузного менингоэнцефалита, проявлений гепатита.

Вирус Кьяссанурской лесной болезни — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится клещами), сопровождающуюся выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом.

Вирус европейского и дальневосточного клещевого энцефалита — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится клещами) — *клещевой энцефалит* в виде лихорадки, энцефалита, вялых парезов и параличей.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют (из цереброспинальной жидкости, крови, мочи, реже — из носоглоточных смывов, фекалий) при заражении культуры клеток или мышей-сосунков в мозг. Вирус обнаруживают с помощью реакции биологической нейтрализации, РИФ или ПЦР. *Серологический метод*: для определения в сыворотке крови антител или антигенов вируса применяют РТГА, РСК, РПГА, ИФА, РН.

Специфическая профилактика. Применяется инактивированная культуральная вакцина.

Вирус Шотландского энцефаломиелита овец — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами, клещами) в виде лихорадки, интоксикации, энцефалита.

Вирус Омской геморрагической лихорадки — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится клещами) — *Омскую геморрагическую лихорадку*, сопровождающуюся выраженной интоксикацией, геморрагическим диатезом, волнообразной лихорадкой.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из крови путем внутримозгового заражения белых мышей или культур клеток. Идентификация вируса проводится в РН, РСК, РИФ. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках больного с помощью РСК, РН, ИФА.

Специфическая профилактика. Имеется убитая формолвакцина, приготовленная из мозга белых мышей, инфицированных вирусом.

Вирус Повассан — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится клещами) в виде лихорадки, интоксикации, менингоэнцефалита.

Вирус Негиши — РНК-содержащий вирус рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится клещами) в виде лихорадки, интоксикации, энцефалита, энцефаломиелита.

Вирус гепатита С (HCV) — РНК-содержащий вирус рода Hepacivirus семейства Flaviviridae. Вызывает *гепатит С* — антропонозную инфекцию с парентеральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени. Возможен половой путь инфицирования.

Вирион HCV окружен оболочкой, имеет сферическую форму (размер 55–65 нм). Геном — линейная однонитевая плюс РНК, которая связана с белком С (*core* — капсидным белком). Различают гликопротеины оболочки — envelope (E1, E2), белок М, а также неструктурные белки с ферментативной активностью (NS1—NS5), регулирующие репродукцию вируса. Вирус обладает выраженной изменчивостью: выявлено более 10 генотипов и более 80 субтипов HCV. В России чаще обнаруживаются генотипы 1b, 1a, 2a, и 3a.

Таблица 4.12 Характеристика **вируса гепатита С**

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	55–65нм	Парентеральный	anti-HCVIgM, anti-HCVIgG, HCV РНК

Микробиологическая диагностика. В сыворотке, плазме крови определяют: РНК вируса (HCV RNA) — с помощью гибридизации, ПЦР; антитела к вирусу (анти-HCV IgM, анти-HCV IgG) — в ИФА, иммуноблотинге.

Вирус гепатита G

Вирус гепатита G (HGV) — РНК-содержащий вирус. Также как и HAV, HBV, HCV, является мало изученным вирусом. Вызывает *гепатит G* — антропонозную инфекцию с парентеральным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени. Возможен половой путь инфицирования.

Геном вируса — линейная однонитевая плюс-РНК, которая кодирует белок. Синтезированный белок расщепляется на оболочечные белки, две протеазы, хеликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу. Выделяют 5 генотипов вируса.

Таблица 4.12. Характеристика **вируса гепатита G**

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	60 нм	Парентеральный	anti-HGV E2, HGV РНК

Микробиологическая диагностика. В сыворотке, плазме крови определяют: РНК вируса (HGV RNA) — с помощью ПЦР с предварительным этапом обратной транскрипции (RT-PCR); антитела против вирусного белка Е2 (анти-HGV E2) — в ИФА.

Тогавирусы (семейство Togaviridae)

Тогавирусы (от лат. *toga* — плащ) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, относящихся к экологической группе арбовирусов, кроме вируса краснухи (табл. 4.13). Переносятся комарами. Арбовирусные инфекции сопровождаются лихорадкой, энцефалитом, миалгией, сыпью и увеличением лимфоузлов.

Структура. Вирион тогавирусов — сферический диаметром 50–70 нм. Икосаэдрический капсид окружен оболочкой со встроенными гликопротеиновыми шипами (рис. 4.48), включающими E1, E2, иногда E3: гликопротеин E1 — гемагглютинин; гликопротеин E2 участвует в прикреплении вируса к клетке и вызывает образование вируснейтрализующих антител. Геном вируса — однонитевая линейная плюс-РНК, которая связана с нуклеокапсидным белком С. Оболочка и нуклеокапсид скреплены с помощью белка С.



Рис. 4.48 Схема строения тогавируса

Репродукция. Вирус леса Семлики (рис. 4.49) прикрепляется к рецепторам клетки *(1)* с помощью шипов (гликопротеин E2) и попадает в нее путем рецептор-опосредованного эндоцитоза: окаймленная ямка — окаймленный пузырек — эндосома — лизосома. Оболочка вируса сливается с мембраной эндосомы при подкислении среды, в результате чего капсид и геном освобождаются *(2)*, попадая в цитоплазму, где вирусный геном (плюс-РНК) связывается с рибосомами *(3)* как иРНК. Происходит трансляция полипротеина *(4)*, который впоследствии расщепляется на 4 неструктурных белка (NSP 1–4), включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (репликазу). Эта полимераза транскрибирует геном (плюс-РНК) в минус-нить РНК (матрицу), на которой *(5)* синтезируются копии РНК двух размеров: полная плюс-нить 49S геномной РНК; 26S иРНК, соответствующая трети генома, кодирующая белок С капсида *(6)*, а также гликопротеины оболочки — E1–3, которые синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума, затем включаются в мембрану и гликозилируются. Белки оболочки после дополнительного гликозилирования в аппарате Гольджи транспортируются в плазматическую мембрану *(7)*. Белок С связывается с синтезированной геномной РНК с формированием нуклеокапсида *(8)*, который взаимодействует с мембраной клетки, содержащей вирусные гликопротеины, и выходит из клетки почкованием *(9)* через плазматическую мембрану.

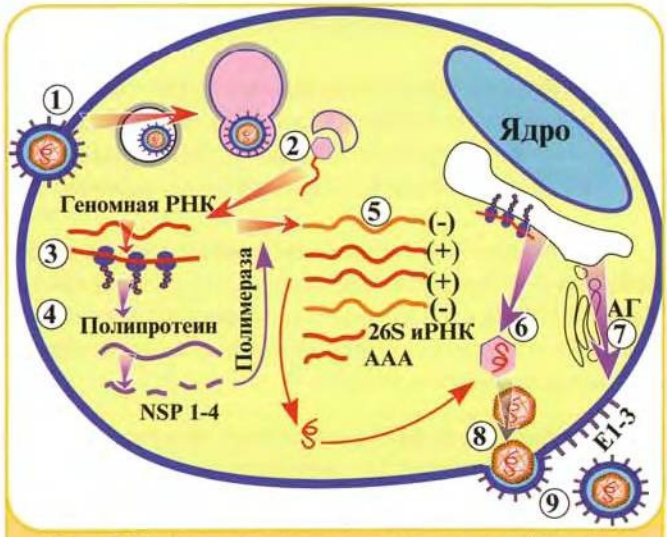


Рис. 4.49. Схема репродукции вируса леса Семлики

Микробиологическая диагностика. Исследуют кровь (при вирусемии), цереброспинальную жидкость, мочу. *Вирусологический метод*: заражение куриного эмбриона, культуры клеток куриных фибробластов; внутримозговое заражение мышей сосунков. Вирус идентифицируют в РТГА, РСК, РН. *Серологический метод*: определение нарастания титра антител в парных сыворотках с помощью РСК, РТГА, РН, ИФА.

Специфическая профилактика. Применяют убитые и живые вакцины.

Краткая характеристика основных представителей.

Вирусы Венесуэльского энцефаломиелита лошадей, Восточного энцефаломиелита лошадей, Западного энцефаломиелита лошадей — РНК-содержащие вирусы рода Alphavirus семейства Togaviridae; вызывают арбовирусную инфекцию (переносятся комарами в Америке, США). Клинические проявления в виде лихорадки, энцефалита, менингоэнцефалита.

Вирус Карельской лихорадки — РНК-содержащий вирус рода Alphavirus семейства Togaviridae; вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, энцефалита, артралгии, миалгии и пятнисто-папулезной сыпи.

Таблица 4.13. Характеристика семейства **Togaviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Alphavirus	Вирусы: Синдбис; Венесуэльского, Восточного, Западного энцефаломиелитов лошадей; Карельской лихорадки; Чикунгунья; О Ньонг-Ньонг; леса Семлики	Вирусы сферические (50–70 нм), имеют оболочку, икосаэдрический капсид и однонитевую линейную плюс-РНК. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкование через клеточную мембрану.
Rubivirus	Вирус краснухи	

Вирус леса Семлики — РНК-содержащий вирус рода Alphavirus семейства Togaviridae; вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, экзантемы, энцефалита, артралгий.

Вирус краснухи — РНК-содержащий вирус, относится к роду Rubivirus семейства Togaviridae, (лат. *rubrum* — красный). Вызывает *краснуху* (rubella) — острую респираторную инфекционную болезнь, преимущественно у детей. Болезнь характеризуется кореподобной розовой сыпью на коже («трехдневная корь»), увеличением шейных лимфатических узлов, поражением плода у беременных. При трансплацентарной передаче вызывает *врожденную краснуху* и *подострый краснушный склерозирующий панэнцефалит* (медленную вирусную инфекцию — с. 134).

Структура. Вирион имеет сферическую форму размером около 60 нм, оболочку с гликопротеиновыми шипами — Е1 (агглютинирует птичьи эритроциты) и Е2 (с помощью которого вирус прикрепляется к рецепторам клетки). Геном вируса — однонитевая линейная плюс-РНК, которая связана с нуклеокапсидным белком С. Вирус обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Репродукция сходна с репродукцией тогавирусов.

Микробиологическая диагностика. Вирус выделяют на культуре клеток и идентифицируют в РТГА при исследовании смыва из носоглотки, крови, мочи, кала больного или тканей погибшего плода. *Серодиагностика* направлена на выявление антител (IgM, IgG) против возбудителей в РСК, РТГА, ИФА, РИА, реакции радиального гемолиза. В парных сыворотках выявляют нарастание титра антител.

Лабораторно подтвержденная краснуха в первые 12 недель беременности — показание к проведению аборта.

Специфическая профилактика. Применяют живые и убитые вакцины. Имеются ассоциированные вакцины (против кори, паротита, краснухи) и моновакцины. Целесообразно иммунизировать девочек 12–14 лет и женщин детородного возраста при отсутствии у них антител против вируса краснухи. Вакцины нельзя вводить беременным женщинам. Следует избегать беременности в течение 3 месяцев после введения живой вакцины.

Филовирусы (семейство Filoviridae)

Филовирусы (от лат. *filum* — нить) — семейство нитевидных РНК-содержащих оболочечных вирусов. Содержит род «Марбург-подобных вирусов» и род «Эбола-подобных вирусов», включающие вирусы Марбург и Эбола — возбудителей африканских геморрагических лихорадок. Вирус Марбург передается при контакте с тканями больной африканской зеленой макаки или сывороткой крови больного человека. Выделен в 1967 г. в г. Марбурге. Вирус Эбола впервые выделен в 1976 г. при эпидемии в Заире и Судане. Летальность 90 %. Передается при контакте с больными. Возможны воздушно-капельный и половой пути передачи.

Структура и репродукция. Вирусы имеют вид длинных филаментов (80–1000 нм) с оболочкой и однонитевой минус-РНК, заключенной в капсид. Симметрия капсида спиральная. На оболочке имеются гликопротеиновые шипы (спикулы). Репродукция и сборка — в цитоплазме. Выход из клетки — почкованием через клеточную мембрану.

При электронной микроскопии негативно контрастированных препаратов вируса Эбола видны нитевидные, иногда ветвящиеся вирионы, имеющие форму цифры или кольца. Они состоят из липопротеиновой оболочки (с поверхностными выступами — шипами), окружающей спиральный нуклеокапсид.

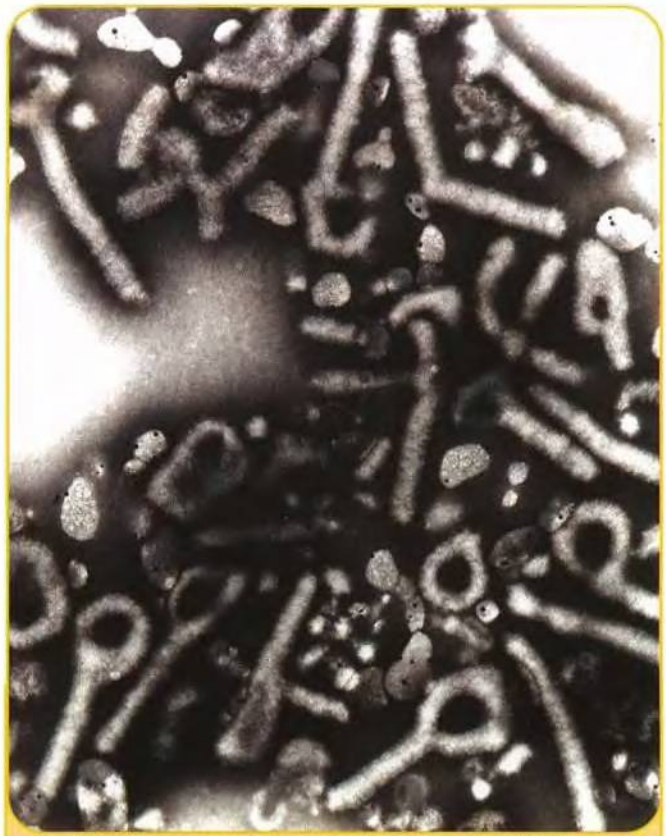


Рис. 4.50. Электронограмма вирионов вируса Эбола (негативное контрастирование)

Микробиологическая диагностика. Проводится в специализированных лабораториях с допуском к работе с вирусами 1 группы патогенности. Для определения компонентов вирусов и антител применяют ПЦР, РИФ, ИФА, РН, РСК. Вирусы выделяют на культуре клеток VeroEb и на морских свинках.

Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae)

Парамиксовирусы (от лат. *para* — около, *туха* — слизь) — семейство оболочечных РНК-содержащих вирусов. Включает два подсемейства: Paramyxovirinae, которое содержит 3 рода — Morbillivirus, Respirovirus (ранее Paramyxovirus), Rubulavirus; подсемейство Pneumovirinae, которое содержит 2 рода — Pneumovirus, Metapneumovirus. В семейство входят респираторно-синцитиальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа. Они передаются респираторным механизмом.

Таблица 4.14. Характеристика семейства **парамиксовирусов человека**

Род	Представители	Свойства вирусов
Respirovirus	Вирусы Сендай, парагриппа человека–1, –3	Вирион содержит негативный РНК-геном в спиральном нуклеокапсиде и окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами — F и другими (HN — вирусов парагриппа и паротита; H — вируса кори; G — РСВ). Вирионы проникают в клетку слиянием оболочки с плазмалеммой клетки. Репродукция и сборка вирионов — в цитоплазме; выход — почкованием.
Rubulavirus	Вирус эпидемического паротита, парагриппа человека–2, –4a, b	
Morbillivirus	Вирус кори	
Pneumovirus	Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)	

Структура. Вирион парамиксовирусов имеет диаметр 150–300 нм, окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами.

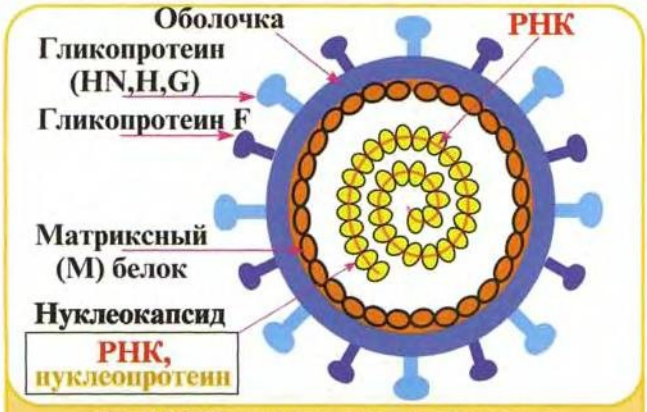


Рис. 4.51. Схема строения парамиксовируса

Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной линейной однонитевой минус РНК, связанной с белками: нуклеопротеином (NP), поддерживающим геномную структуру; полимеразой-фосфопротеином (P) и большим (L) белком. Нуклеокапсид ассоциирован с матриксным (M) белком, расположенным под оболочкой вириона. Оболочка вириона содержит шипы — два гликопротеина: белок слияния (F — англ. *fusion*), который вызывает слияние мембран вируса и клетки; прикрепительный белок (гемагглютинин-нейраминидаза {HN}, гемагглютинин {H} или {G} белок). F-белок активизируется протеолитическим расщеплением с образованием F1-, F2-гликопротеинов.

Репродукция парамиксовирусов инициируется связыванием HN, H или G-белка на оболочке вириона с сиаловой кислотой на поверхности клетки *(1)*.

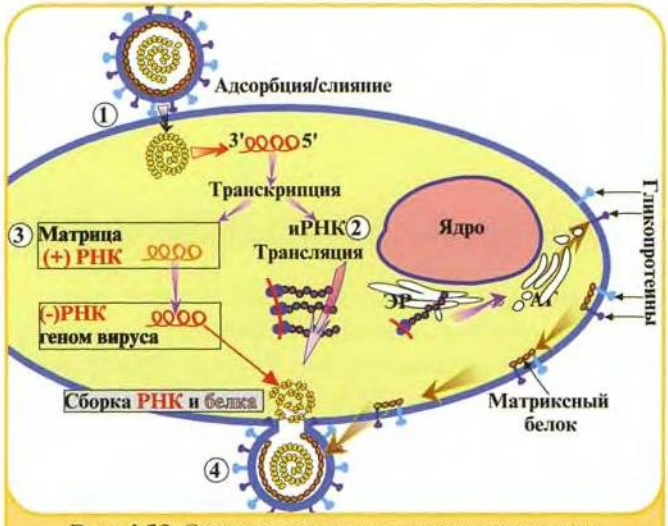


Рис. 4.52. Схема репродукции парамиксовируса

F-белок обеспечивает слияние оболочки вируса с плазматической мембраной клетки. Вирионы проникают в клетку 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-полимераза вносится в клетку с нуклеокапсидом вируса. Транскрипция, синтез белка и репликация генома происходят в цитоплазме клетки хозяина. Геном транскрибируется в отдельные иРНК *(2)* и полноценную плюс матрицу *(3)* для геномной РНК. Новые геномы взаимодействуют с L-, N- и NP-белками, образуя нуклеокапсиды, которые связываются с M-белком и окружаются оболочкой из модифицированной плазмалеммы клетки. Вирионы выходят из клетки почкованием *(4)*.

Краткая характеристика основных представителей.

Вирус кори относится к РНК-содержащим вирусам рода Morbillivirus (лат. название болезни — *morbilli*), семейства Paramyxoviridae. Вызывает *корь* — острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также пятнисто-папулезной сыпью на коже. Редко вирус вызывает медленную вирусную инфекцию — *подострый склерозирующий панэнцефалит* (ПСПЭ). Основной путь инфицирования воздушно-капельный, реже — контактный.

Структура. Морфология вируса типична для парамиксовирусов. Диаметр вириона 150–250 нм. Геном вируса — однонитевая, нефрагментированная минус-РНК. Имеются следующие основные белки: NP-нуклеокапсидный белок; M-матриксный белок; а также поверхностные гликозилированные белки липопротеиновой оболочки — гемагглютинин (H) и белок слияния (F). Вирус кори обладает гемагглютинирующей и гемолитической активностью. Имеет общие антигены с вирусом чумы собак и крупного рогатого скота.

Микробиологическая диагностика. Исследуют смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, мочу. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА и реакции нейтрализации. Характерно наличие многоядерных клеток и антигенов вируса в них. Для *серологической диагностики* применяют РСК, РТГА и реакцию нейтрализации. В ПЦР обнаруживают маркерные гены вируса.

Специфическая профилактика. Детям первого года жизни подкожно вводят живую коревую вакцину из аттенуированных штаммов или ассоциированную вакцину (против кори, паротита, краснухи). В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин человека (эффективен при введении не позднее 7-го дня инкубационного периода).

Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) — медленная вирусная инфекция со смертельным исходом, обусловленная персистенцией вируса кори в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется белок М. В крови и ликворе больных обнаруживаются противокоревые антитела в разведениях до 1:16000, а в клетках мозга — вирусные нуклеокапсиды. Вместе с этим показано, что возбудитель ПСПЭ по своим свойствам близок к вирусу чумы собаки.

Вирусы парагриппа человека (ВПГЧ) относятся к РНК-содержащим вирусам семейства Paramyxoviridae. Вызывают катаральные проявления верхних дыхательных путей; ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмонии.

Структура. По антигенам вирусных белков HN, NP, F различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа. Типы 1, 2, 3 перекрестно реагируют с антителами к вирусу паротита. Вирус типа 4 отличается и имеет 2 подтипа. Все вирусы парагриппа имеют HN-белок и поэтому проявляют гемагглютинирующую и нейраминидазную активность. ВПГЧ 1, 2 агглютинируют эритроциты кур, ВПГЧ 3 агглютинирует только эритроциты морских свинок.

Микробиологическая диагностика. С помощью РИФ в эпителиальных клетках носоглотки выявляют антигены вируса. *Серологический метод*: в парных сыворотках крови определяют нарастание титра антител; применяют РСК, РН, РТГА а для определения антигенов вируса — ИФА.

Вирус эпидемического паротита относится к РНК-содержащим вирусам рода Rubulavirus семейства Paramyxoviridae. Вызывает *эпидемический паротит* («*свинку*») — острую детскую инфекцию, характеризующуюся поражением околоушных слюнных желез, реже — других органов. Заболевание чаще передается аэрозольным путем, иногда — через загрязненные слюной предметы.

Структура. Вирус паротита имеет сферическую форму, (диаметр 150–200 нм). Внутри вируса расположен NP-белок, соединенный с геномом — однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК; снаружи — оболочка с шипами (HN- и F-гликопротеины). Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и др. Проявляет нейраминидазную и симпластообразующую активность. Существует один серотип вируса.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из слюны, цереброспинальной жидкости, мочи, заражая культуру клеток или куриный эмбрион. Для идентификации вируса применяют РИФ, РТГА, РСК, ПЦР. *Серологический метод*: с помощью РСК, РТГА, ИФА определяют 4-х кратное увеличение титра антител в сыворотке крови больного; выявляют IgM-, IgG-антитела.

Специфическая профилактика. Имеются живая паротитная аттенуированная вакцина, ассоциированные вакцины (против кори, паротита, краснухи).

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) относится к РНК-содержащим вирусам рода Pneumovirus семейства Paramyxoviridae. Вызывает заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Основной путь передачи: воздушно-капельный.

Структура. Вирионы полиморфны. Гемагглютинин отсутствует. По специфическому поверхностному антигену возможно отличие трех типов РС-вируса

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют на культуре ткани, где как и в отделяемом носоглотки, с помощью РИФ, обнаруживают вирусные антигены. Вирус также идентифицируют с помощью ИФА, РСК, РН. *Серологический метод*: для определения антител в сыворотке крови применяют РСК, РН, а для определения антигенов вируса — РИФ, ИФА.

Рабдовирусы (семейство Rhabdoviridae)

Рабдовирусы — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, включающее около 80 вирусов; род Lyssavirus содержит вирус бешенства, а род Vesiculovirus — вирус везикулярного стоматита.

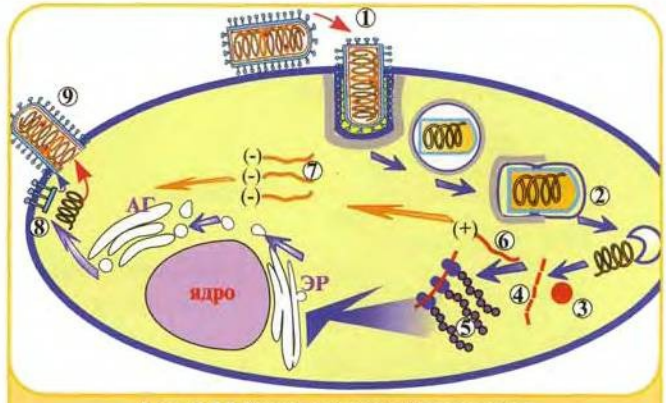


Рис. 4.53. Репродукция рабдовирусов

Структура. Вирусы имеют форму цилиндра с полукруглым и плоским концами, отсюда и их название — Rhabdoviridae (греч. *rhabdos* — прут, палка). Пулевидная форма характерна для вирусов, поражающих позвоночных, а бациллярная, с округленными концами — для вирусов везикулярного стоматита. Вирион рабдовирусов (130–300 нм х 60–80 нм) состоит из оболочки и рибонуклеопротеина (нуклеокапсида) спиральной симметрии, содержит транскриптазу. Геном — однонитевая нефрагментированная линейная минус-РНК.

Репродукция. Рабдовирусы связываются гликопротеинами оболочки с рецепторами клетки и проникают в нее путем эндоцитоза *(1)*. Затем, после удаления оболочки, рибонуклеопротеин ви-

Таблица 4.15. Характеристика рабдовирусов (семейство **Rhabdoviridae**)

Род	Представители	Свойства вирусов
Lyssavirus	Вирус бешенства	Вирусы имеют пулевидную форму (130–300 нм), оболочку, однонитевую линейную минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. Содержат транскриптазу. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкование через внутрицитоплазматическую и плазматическую мембраны
Vesiculovirus	Вирус везикулярного стоматита	

руса попадает в цитоплазму клетки *(2)*. Здесь, с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы *(3)*, синтезируются неполные *(4)* плюс-нити РНК (пять индивидуальных иРНК для синтеза вирусных белков) и полные *(6)* плюс-нити РНК, являющиеся матрицей для синтеза геномной РНК *(7)*. При трансляции иРНК *(5)* рибосомами, образующиеся белки вируса (в т. ч. гликопротеин G, гликозилирующийся в эндоплазматическом ретикулуме — ЭР) преобразуются в аппарате Гольджи и включаются в клеточную мембрану *(8)*. Рибонуклеопротеин образуется путем взаимодействия геномной минус-РНК с белками N, NS и L. После сборки происходит почкование и выход вирионов из клетки *(9)*.

Краткая характеристика основных представителей.

Вирус бешенства — РНК-содержащий вирус, относится к семейству Rhabdoviride, роду Lyssavirus, включающему еще 5 других вирусов (Lagos, Mocola, Duvenhage, Kotonkan, Obodhiang), выделенных от различных животных, насекомых в Африке и сходных с вирусом бешенства. Вызывает *бешенство* (*rhabies*, синонимы — водобоязнь, гидрофобия), развивающееся после укуса или ослюнения раны инфицированным животным. Поражается ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры; заканчивается летально.

Различают два вируса бешенства: дикий (уличный) вирус, циркулирующий среди животных, патогенный для человека; фиксированный (virus fixe), полученный Л. Пастером в качестве антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов, утративший патогенность для человека, не образующий включений, не выделяющийся со слюной. Оба вируса идентичны по антигенам.

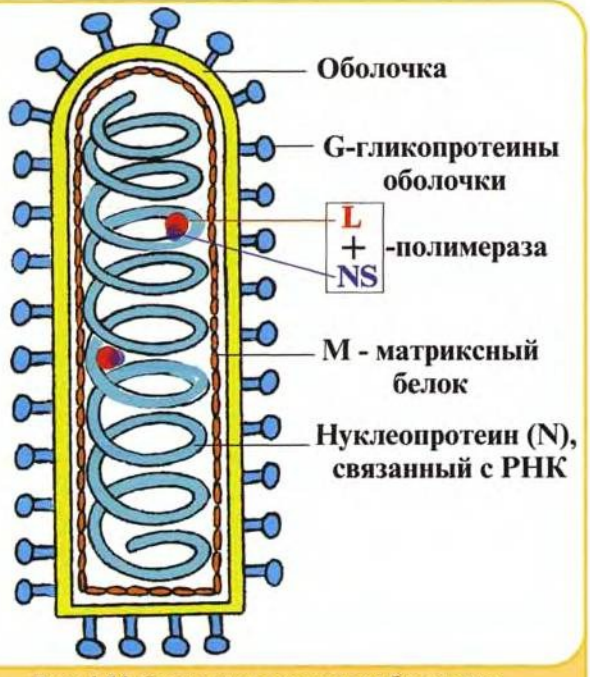


Рис. 4.54. Схема строения вируса бешенства

Структура. Вирион имеет форму пули, размером 75–180 нм; состоит из сердцевины (рибонуклеопротеина спиральной симметрии и матриксного белка), окруженной липопротеиновой оболочкой. Эта оболочка изнутри выстлана М-белком (англ. *matrix*), а снаружи от нее отходят шипы гликопротеина G (длина 5–10 нм, диаметр 3 нм). Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенными (типоспецифический антиген) и иммуногенными свойствами. Антитела к нему нейтрализуют вирус и выявляются в РН. Рибонуклеопротеин состоит из однонитевой линейной минус-РНК и белков: N-белок (англ. *nucleocapsid*), укрывающий, как чехол, геномную РНК; L- белок (англ. *large*) и NS-белок, являющиеся полимеразой вируса. Рибонуклеопротеин является группоспецифическим антигеном; выявляется в РСК, РИФ, РП.

Вирус культивируют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, хомячков, овец и



Рис. 4.55 Тельца Бабеша—Негри (цитоплазматические включения)

др.) и в культуре клеток: почек хомячка; нейробластомы мыши; фибробластов человека, куриного эмбриона; Vero-клетки почки обезьяны и др. В нейронах головного мозга зараженных животных образуются цитоплазматические включения, содержащие антигены вируса. Эти включения впервые были описаны В. Бабешом (1892 г.) и А. Негри (1903 г.) и названы тельцами Бабеша—Негри (эозинофильные включения вируса овальной формы, размером 1–15 мкм, состоящие из вирусного рибонуклеопротеина).

Микробиологическая диагностика. *Посмортальная диагностика*: обнаружение телец Бабеша-Негри в мазках, срезах из гиппокампа, пирамидальных клеток коры большого мозга или клеток Пуркинье мозжечка (окраска по Романовскому—Гимзе, Манну, Туревичу, Муромцеву); выделение вируса из мозга и подчелюстных слюнных желез путем интрацеребрального заражения белых мышей-сосунков. Вирус обнаруживают в ИФА, в реакции нейтрализации вируса антирабическим иммуноглобулином (на мышах). *Прижизненная диагностика*: 1) выявление вируса с помощью РИФ в отпечатках роговицы, биоптатах кожи; 2) выделение вируса из слюны, цереброспинальной и слезной жидкости путем интрацеребрального заражения мышей-сосунков; 3) выявление антител в РСК, ИФА, РН, РПГА.

Специфическая профилактика. Вакцинацию проводят концентрированной культуральной антирабической вакциной, инактивированной УФ- или гамма-лучами: 1) условный курс прививок — 2–4 инъекции вакцины (с 10-дневным наблюдением за укусившим животным); 2) безусловный курс, согласно инструкции. Разрабатывается генно-инженерная вакцина, содержащая гликопротеин G вируса.

Вирус везикулярного стоматита — РНК-содержащий вирус, относится к семейству Rhabdoviridae, роду Vesiculovirus. Вызывает инфекционную болезнь животных (домашний скот и др.). Иногда поражает человека в виде гриппоподобной инфекции. Характеризуется везикулярными высыпаниями на слизистой оболочке рта, гортани, языка, коже. Растет на культуре клеток, вызывая ЦПД и образование бляшек. Относится к арбовирусам, поскольку переносится комарами.

Структура. Вирусы имеют бациллярную с закругленными с обеих сторон концами форму (130–300 нм), оболочку, однонитевую линейную минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. Содержат транскриптазу. **Репродукция** — в цитоплазме; выход из клетки — почкованием через внутрицитоплазматическую и плазматическую мембраны.

Ортомиксовирусы (семейство Orthomyxoviridae)

Ортомиксовирусы (от греч. *orthos* — прямой, *муха* — слизь) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, обладающих сродством к муцину. Содержит вирусы гриппа типа А, поражающие человека и некоторые виды животных, и вирусы гриппа типов В и С, патогенные только для человека.

Структура. Вирионы плеоморфные: имеют сферическую форму, (диаметр 80–120 нм); могут встречаться палочковидные и нитевидные формы. Нуклеокапсид — спиральный; содержит однонитевую фрагментированную (8 фрагментов у типов А, В и 7 фрагментов у типа С) минус-РНК, связанную с капсидными белками. Вирион окружен оболочкой, на которой выступают гликопротеиновые шипы — **гемагглютинин** (Н)* и **нейраминидаза** (N)**. Вирусы гриппа типа А человека представлены тремя гемагглютининами (H1, H2, H3) и двумя нейраминидазами (N1, N2). Различают 4 капсидных белка: 1) нуклеопротеин (NP), выполняющий структурную и регуляторную роль; 2) белок PB1-транскриптаза; 3) PB2-эндонуклеаза; 4) белок PA-репликаза. Нуклеокапсид окружен матриксным (M1) и мембранным (M2) белками: M1-белок взаимодействует с нуклеокапсидом и оболочкой. M2-белок формирует мембранный канал. Белки M1, M2 и NP типоспецифичны и используются для дифференциации А, В, и С типов вируса.



Рис. 4.56. Электронограмма вируса гриппа

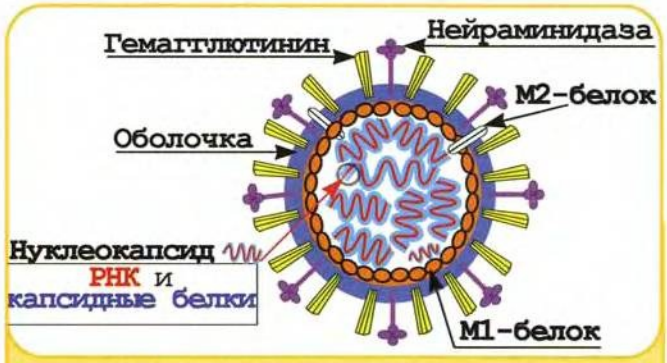


Рис. 4.57. Схема строения вируса гриппа

Репродукция. Вирус, адсорбируется на мембране клетки в результате взаимодействия гемагглютинина с сиаловой кислотой поверхности клетки (рис. 4.58). Проникновение вируса в клетку

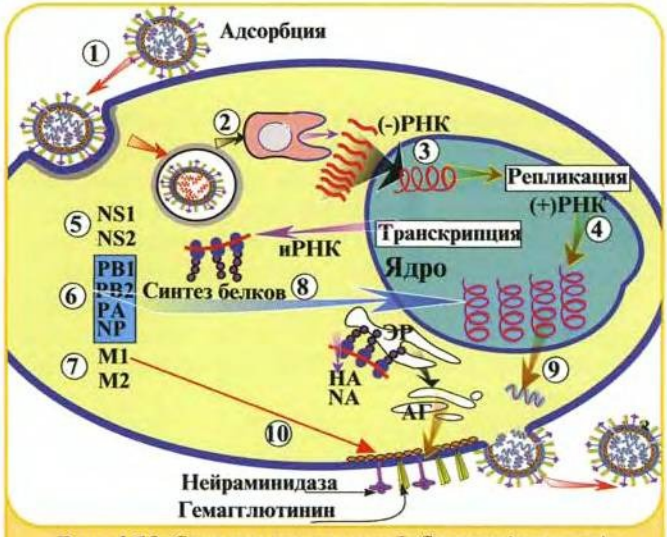


Рис. 4.58. Схема репродукции Influenzavirus тип А

*Гемагглютинин имеет структуру тримера из идентичных субъединиц гликопротеина, изменчив (у вируса гриппа А человека и животных выявлено 13 антигенных типов — от H1 до H13) и полифункционален: как прикрепительный белок вируса он связывается с сиаловой кислотой рецепторов поверхности эпителиальных клеток; участвует в слиянии (содержит пептид слияния) оболочки вириона с мембранами клетки и в гемагглютинации, агрегируя («склеивая») эритроциты; обладает протективными свойствами, способствуя развитию иммунитета (вирусснейтрализующие антитела).

**Нейраминидаза является тетрамером (четыре сферические субъединицы, прикрепленные к ножке, закрепленной гидрофобной частью к оболочке вируса). Нейраминидаза способствует распространению вирионов, отщепляя нейраминовую кислоту от образовавшихся вирионов и от мембраны клетки. Она изменчива: у вируса гриппа А человека и животных выявлено 10 вариантов (от N1 до N10).

Таблица 4.16 Характеристика семейства **Orthomyxoviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Influenzavirus	Influenzavirus тип А Influenzavirus тип В Influenzavirus тип С	Вирионы плеоморфные (диаметр 80–120 нм). Имеют оболочку и спиральный нуклеокапсид. Геном — однонитевая фрагментированная минус-РНК. Синтез вирусной РНК — в ядре. Сборка вируса — в цитоплазме. Выход из клетки — почкованием.

происходит путем эндоцитоза — поглощения в покрытых везикулах *(1)* и перемещения в эндосому. После подкисления среды, оболочка вируса сливается с мембраной эндосомы *(2)*. Освободившийся в цитоплазме клетки рибонуклеопротеин, состоящий из фрагментированной РНК и белков (NP, PB1, PB2, PA), проникает в ядро *(3)*. Геномная минус-нить РНК трансформируется вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой в неполные и полные плюс-нити. Неполные плюс-нити являются иРНК для синтеза вирусных белков *(5–7)*, а полные плюс-нити *(4)* — матрицей (промежуточная стадия) для синтеза геномных минус-нитей РНК *(9)*. В цитоплазме клеток появляются неструктурные компоненты NS1 и NS2 *(5)*. Капсидные белки *(6)* вируса (NP, PB1, PB2, PA) и белок M *(7)* синтезируются в цитоплазме на свободных полирибосомах. При этом капсидные белки перемещаются из цитоплазмы в ядро *(8)*, где связываются с синтезированной геномной РНК, образуя рибонуклеопротеин (нуклеокапсид), мигрирующий из ядра в цитоплазму клетки *(9)*. Белок M *(10)* движется к внутреннему слою мембраны клетки. Гемагглютинин и нейраминидаза синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума. Затем они гликолизируются, транспортируются и превращаются в шипы, встроенные снаружи в мембрану клетки (напротив белка M, находящегося под мембраной). Гемагглютинин подвергается протеолитическому нарезанию на HA1 и HA2. Выход вируса из клетки происходит почкованием. Сформированный нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, окружается белком M и измененной мембраной клетки, содержащей гемагглютинин и нейраминидазу.

Микробиологическая диагностика. Вирус выделяют из носоглоточного смыва или слизи после 48–72 ч подращивания в культуре тканей или в амниотической полости куриного эмбриона. Для идентификации вируса применяют РИФ, РТГА. *Серологический метод*: с помощью РТГА, РСК, ИФА определяют 4-кратное увеличение титра антител в сыворотке крови больного.

Специфическая профилактика. Применяются различные вакцины: живые аттенуированные, убитые цельновирионные, субвирионные и субъединичные, содержащие только гемагглютинин и нейраминидазу.

Буньявирусы (семейство Bunyaviridae)

Буньявирусы (от *Буньямвера* — пункта открытия вирусов в Уганде) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, объединяющее более 200 вирусов; относятся к арбовирусам и частично к робовирусам. Заболевания сопровождаются лихорадкой, миалгией, сыпью, увеличением лимфоузлов, явлениями энцефалита.

Структура. Вирион буньявирусов — сферический (диаметр 80–120 нм), окружен оболочкой с двумя гликопротеинами (G1, G2); включает три уникальные минус однонитевые РНК, связанные с N-белком (нуклеокапсиды). Симметрия капсида спиральная. Нуклеокапсиды включают большую (L), среднюю (M) и малую (S) нити РНК, связанные с РНК-зависимой РНК-полимеразой (L-белок), и два неструктурных белка (NSs, NSm). В отличие от других однонитевых минус-РНК-вых вирусов, буньявирусы не имеют матриксного белка.

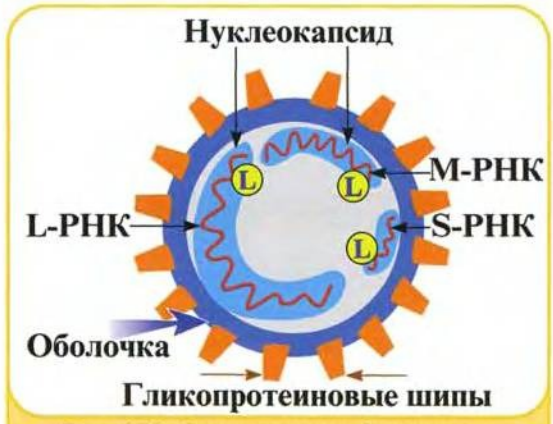


Рис. 4.59. Схема строения буньявируса

Репродукция буньявирусов проходит как и у других оболочечных однонитевых минус-РНК-вых вирусов. После взаимодействия гликопротеина G1 (прикрепительный белок) с клеточными рецепторами вирус поглощается эндоцитозом и сливается с эндосомальными мембранами при подкислении везикул. Выход нуклеокапсида в цитоплазму способствует действию иРНК и началу белкового синтеза. M-нить РНК кодирует NSm-неструктурный белок, G1- и G2-белки; L-нить кодирует L-белок (полимеразу). S-нить РНК кодирует два неструктурных белка, N и NSs. Репликация генома L-белком обеспечивает новые матрицы. Гликопротеины оболочки вируса синтезируются и гликозилируются в эндоплазматическом ретикулуме и затем передаются аппарату Гольджи, не перемещаясь к плазматической мембране. **Сборка** — почкованием через гладкую мембрану аппарата Гольджи. Выход вирионов — путем лизиса клетки или экзоцитозом.

Микробиологическая диагностика. Вирусы культивируют путем внутримозгового заражения новорожденных белых мышей, крыс и хомячков. Для определения антигенов вирусов или антител в крови применяют РСК, РТГА, РН, ИФА, РИА. Маркерные гены определяют в ПЦР.

Таблица 4.17. Характеристика семейства **Bunyaviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Bunyavirus	Вирусы Буньямвера, энцефалита Ла-Кросс, калифорнийского энцефалита и др.	Вирусы сферические (80–120 нм) с оболочкой и однонитевой фрагментированной (3 сегмента) минус-РНК. Капсид — спиральный. Имеют транскриптазу. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкование через мембрану аппарата Гольджи
Phlebovirus	Вирусы сицилийской, неаполитанской москитных лихорадок, лихорадки долины Рифт и др. Укуниеми вирус и 6 других, одной серогруппы	
Nairovirus	Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки, вирусы 5 других серогрупп, включая вирус болезни овец Найроби	
Hantavirus	Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вирус Каньона Муэрто и другие хантавирусы	

Краткая характеристика основных представителей

Вирус энцефалита Ла-Кросс — РНК-содержащий вирус рода Bunyavirus семейства Bunyaviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, интоксикации, гепатита, менингоэнцефалита.

Вирус калифорнийского энцефалита — РНК-содержащий вирус рода Bunyavirus, семейства Bunyaviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами) в виде лихорадки, интоксикации, менингоэнцефалита.

Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом — РНК-содержащий вирус рода Hantavirus семейства Bunyaviridae. Вызывает робовирусную инфекцию (т. е. передается через выделения грызунов) — *геморрагическую лихорадку с почечным синдромом* (ГЛПС), сопровождающуюся геморрагическим синдромом и поражением почек.

Вирус Каньона Муэрто (сходен со штаммом хантавируса Проспект-Хилл, выделенного от грызунов) является РНК-содержащим вирусом рода Hantavirus семейства Bunyaviridae. Вызывает робовирусную инфекцию (т. е. передается через выделения грызунов) — хантавирусную пневмонию в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося геморрагическим синдромом и поражением почек.

Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки — РНК-содержащий вирус рода Nairovirus семейства Bunyaviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится иксодовыми клещами рода Hyalomma, мокрецами) — *Крым-Конго геморрагическую лихорадку* в виде двухфазной лихорадки, интоксикации, геморрагического диатеза; сопровождается кровоизлияниями в полость желудка, кишечника, в легкие.

Вирус болезни овец Найроби — РНК-содержащий вирус рода Nairovirus семейства Bunyaviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится иксодовыми клещами) — в виде двухволновой лихорадки, интоксикации; возможно развитие экзантемы, миокардита и менингоэнцефалита.

Вирус сицилийской и вирус неаполитанской москитных лихорадок — РНК-содержащие вирусы рода Phlebovirus семейства Bunyaviridae. Вызывают арбовирусную инфекцию (переносятся москитами) в виде лихорадки, интоксикации.

Вирус лихорадки долины Рифт — РНК-содержащий вирус рода Phlebovirus семейства Bunyaviridae. Вызывает арбовирусную инфекцию (переносится комарами, мокрецами) — *лихорадку долины Рифт*, характеризующуюся миалгией, носовым кровотечением, головной болью. Вирус Рифт-Валли назван по названию долины Рифт в Кении, где он был выделен.

Вирус гепатита D

Вирус гепатита D (HDV) — дефектный РНК-содержащий вирус, один из возбудителей парентеральных вирусных гепатитов (*гепатит D*, или дельта). Вирус передается парентерально. Резервуар возбудителя — инфицированный вирусом человек.

Структура. HDV имеет сферическую форму (35–40 нм) и маленький РНК-геном, представленный минус однонитевой кольцевой РНК. По структуре генома (кольцевая РНК) HDV напоминает вироиды. Геном заключен в дельта-антигенную сердцевину, снаружи которой имеется HBsAg-содержащая оболочка, кодируемая вирусом гепатита B (HBV). РНК-геном реплицируется и транскрибируется в ядре клеточными ферментами. Вирионы HDV образуются с помощью HBsAg. Сердцевинный дельта-антиген представлен малой (24 кД) или большой (27кД) формой; преобладает малая форма. Различают три генотипа и несколько субтипов HDV. Чаще встречаются вирусы 1-го генотипа.

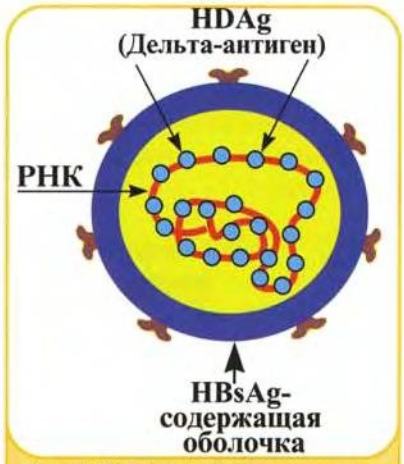


Рис. 4.60. Схема строения вируса гепатита D

Таблица 4.18. Характеристика **вируса гепатита D**

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	35–40нм	Парентеральный	HDAg, anti-HDV IgM, anti-HDV IgG, HDV РНК

Микробиологическая диагностика. В сыворотке, плазме крови определяют РНК и антигены вируса, а также антитела к вирусу. РНК вируса (HDV RNA) выявляют с помощью молекулярной гибридизации, ПЦР. Антиген вируса (HDV Ag) выявляют в ИФА, РИА, иммуноблотинге. Антитела к вирусу (анти-HDV IgM, анти-HDV IgG) выявляют в ИФА.

Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

Специфическая профилактика. Вакцина против гепатита B защищает против гепатита дельта из-за общности HBsAg.

Аренавирусы (семейство Arenaviridae)

Аренавирусы (от греч. *arenosa* — песчаный из-за рибосом в вирионе, похожих на песчинки) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов. Семейство включает вирус лимфоцитарного хориоменингита, а также вирусы Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сабиа, вызывающие тяжелые геморрагические лихорадки.

Таблица 4.19. Характеристика семейства **Arenaviridae**

Род	Представители	Свойства вирусов
Arenavirus	Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса. Вирусы комплекса Такарибе, включая вирусы Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сабиа	Вирусы полиморфные (50–300 нм), имеют оболочку, однонитевую минус-РНК из 2 сегментов. Симметрия капсида — спиральная. Содержат транскриптазу. **Репродукция** — в цитоплазме

Структура и репродукция. Вирион, имеет сферическую или овальную форму. Диаметр вириона около 120 нм. Снаружи окружен оболочкой 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 2 сегментами (L, S) однонитевой минус-РНК; кодируется 5 белков, в частности, L-, Z-, N-, G-белки. Вирион содержит транскриптазу (L-белок, РНК-полимераза). **Репродукция** — в цитоплазме; после сборки и включения в вирион рибосомоподобных частиц происходит его почкование через плазматическую мембрану клетки.

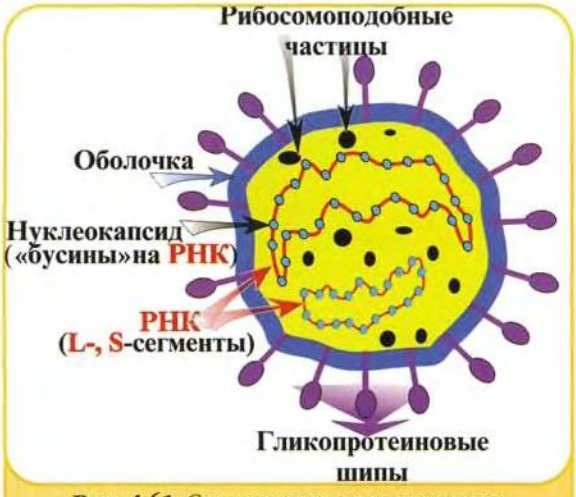


Рис. 4.61. Схема строения аренавируса

Микробиологическая диагностика. При диагностике аренавирусных инфекций используют вирусологический и серологический методы. *Вирусологический метод*: вирус выделяют (из крови, отделяемого глотки, из плевральной, цереброспинальной жидкости, мочи) при заражении культуры клеток или мышей-сосунков, хомячков. Вирусы идентифицируют в РСК, РН, РИФ, ИФА; применяют ПЦР. *Серологический метод*: антитела в сыворотке крови выявляют в РСК, РИФ, ИФА.

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики разрабатываются живые вакцины.

Краткая характеристика основных представителей

Вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) вызывает *лимфоцитарный хориоменингит*, протекающий в виде гриппоподобного заболевания или тяжелых форм в виде серозного менингита или менингоэнцефалита с лейко- и тромбоцитопенией. ЛХМ распространяется с выделениями домашних мышей, загрязняющих продукты питания, воду и воздух.

Вирус Ласса вызывает *геморрагическую лихорадку Ласса* — характеризующуюся интоксикацией, лихорадкой, геморрагическими высыпаниями, поражением ЦНС. Вирус передается от домашних многососковых крыс (Mastomys natalensis), или от человека к человеку. Заражение человека происходит респираторным, алиментарным, контактно-бытовым и парентеральным способами. Заболевания отмечаются в Нигерии, Сенегале, Гвинее, Заире, Либерии, США. Первая вспышка была выявлена в 1969 г. в г. Ласса (Нигерия), в связи с чем болезнь и получила свое название.

Вирусы Хунин и Мачупо вызывают американские геморрагические лихорадки: вирус Хунин — возбудитель *аргентинской геморрагической лихорадки*; вирус Мачупо — возбудитель *боливийской геморрагической лихорадки*. Резервуаром этих вирусов в Южной Америке являются грызуны.

Вирус Гуанарито — новый член комплекса Такарибе, рода Arenavirus, выделенный в 1989 г. в Венесуэле. Вызывает *венесуэльскую геморрагическую лихорадку*, которая сопровождается токсикозом, гриппоподобными явлениями, диареей. Резервуар инфекции — дикие грызуны (хлопковые крысы и др.).

Вирус Сабиа — новый член комплекса Такарибе, рода Arenavirus, выделенный в 1993 г. в Бразилии. Вызывает *бразильскую геморрагическую лихорадку*. Предполагают, что резервуаром инфекции являются грызуны.

Ретровирусы (семейство Retroviridae)

Ретровирусы — семейство, объединяющее около 150 видов однонитевых РНК-содержащих, обратнотранскрибирующихся оболочечных вирусов.

Ретровирусы имеют сферическую форму, размером 80–130 нм. Вирион имеет оболочку и нуклеокапсидную сердцевину. Капсид — икосаэдрический. Типичным является наличие обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), связанной с геномом — однонитевой плюс-РНК в виде комплекса из двух идентичных субъединиц. Вирусы содержат протеины группового антигена (gag), полимеразный протеин (pol) и белки оболочки (env). Известно около 30 онкоантигенов.

Ранее ретровирусы были представлены подсемействами Oncovirinae, Lentivirinae и Spumavirinae. Теперь они распределены по родам: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus, Spumavirus.

В подсемейство Oncovirinae входили онковирусы (онкогенные вирусы): вирусы лейкозов, саркомы птиц и мышей, рака молочных желез мышей, вирус обезьян Мезон—Пфайзера, вирус бычьей лейкемии, лимфотропные вирусы Т-кле-

Таблица 4.20. Характеристика ретровирусов (семейство **Retroviridae**)

Род	Типовой вид и некоторые представители родов
Alpharetrovirus	Вирусы лейкоза, саркомы птиц, саркомы Рауса кур
Betaretrovirus	Вирус рака молочных желез мышей, эндогенный ретровирус человека, вирус обезьян Мезон—Пфайзера
Gammaretrovirus	Вирусы саркомы и лейкемии мышей, кошек, приматов
Deltaretrovirus	Вирус лейкемии крупного рогатого скота, лимфотропные вирусы Т-клеток человека (HTLV-1,-2)
Epsilonretrovirus	Вирус саркомы кожи
Lentivirus	Вирус иммунодефицита человека, вирус Мэди/Висна
Spumavirus	Пенящие вирусы человека, обезьян, бычий синцитиальный вирус

ток человека типы 1 и 2 (HTLV-1, -2 — от англ. Ruman T-lymphotropic virus). HTLV-1 — возбудитель Т-клеточного лейкоза взрослых. HTLV-2 — возбудитель волосатоклеточного лейкоза. Кроме данных экзогенных ретровирусов, для онковирусов характерно наличие эндогенных ретровирусов, которые в форме ДНК-провируса находятся в геноме клеток организма, передаваясь как и клеточные гены.

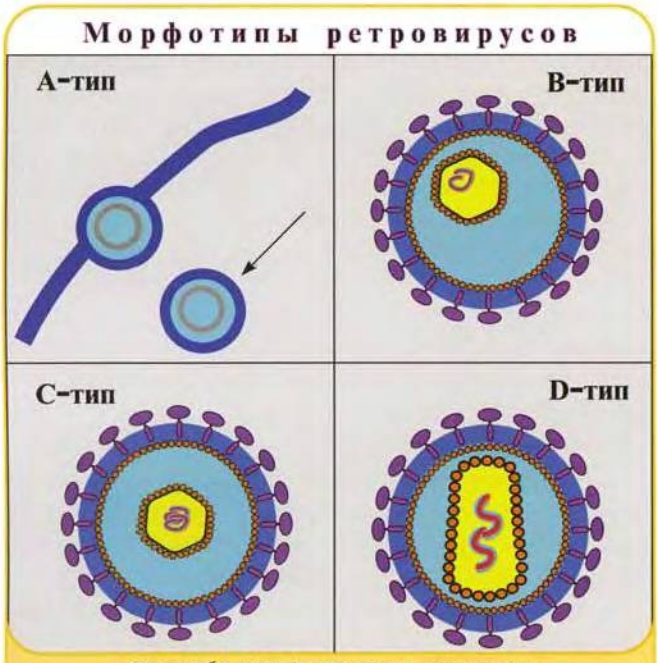


Рис. 4.62. Морфология ретровирусов

Морфология (рис. 4.62) и расположение в вирионе нуклеокапсидной сердцевины использовались для классификации ретровирусов, в частности онковирусов (типы A, B, C, D).

A-тип — незрелые внутрицитоплазматические формы; почкуясь через цитоплазматическую мембрану, превращаются в различные зрелые частицы.

B-тип — эксцентрично расположенная нуклеокапсидная сердцевина в зрелом вирионе.

C-тип — центрально расположенная нуклеокапсидная сердцевина в зрелом вирионе.

D-тип — нуклеокапсидная сердцевина цилиндрической формы в зрелом вирионе.



Рис. 4.63. Электронограмма ультратонкого среза клетки с почкующимися РНК-содержащими онкогенными вирусами:
а) — формирование обычных форм онкогенного вируса лейкоза мышей; *б)* — формирование минимальной формы онковируса типа С. (А. Ф. Быковский)

Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека — ВИЧ-1, ВИЧ-2 (human immunodeficiency virus — HIV-1, HIV-2) относится к семейству Retroviridae, роду Lentivirus. Вызывает у человека *ВИЧ-инфекцию*, терминальной стадией которой является СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), или AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). ВИЧ-инфекция характеризуется преимущественным поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфными клиническими проявлениями и высокой летальностью. Пути передачи — половой, через кровь, грудное молоко, трансплацентарно.

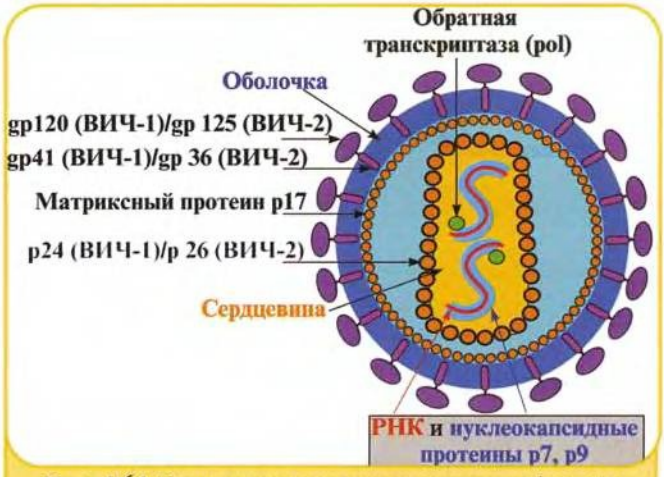


Рис. 4.64. Схема строения вируса иммунодефицита человека

Структура. Вирион имеет сферическую форму, размером 100 нм, снаружи покрыт оболочкой, сформированной при почковании через плазматическую мембрану (рис. 4.64). Оболочка содержит белки: поверхностные, групповые гликопротеины gp120* и gp41 (продукты расщепления белка предшественника gp160). Сердцевина ВИЧ похожа на усеченный цилиндр. Под оболочкой находятся матриксный протеин p17, капсидный протеин p24, нуклеокапсидные протеины (p7, p9 и др.), а также протеины протеазы(p10, p11), интегразы (p31-32) и обратной транскриптазы (p66/p51).

Капсид заключает две идентичные копии плюс-нити РНК-генома, содержащие структурные гены gag, pol, env. Ген gag (group specific antigen) кодирует группоспецифические антигены сердцевины, матрикса. Ген pol (polymerase) кодирует обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Ген env (envelope) кодирует образование гликопротеиновой оболочки. Имеются также функциональные гены tat, rev, nef, vif, vpr, vpx, vpu, которые регулируют жизненный цикл вируса. Геном ВИЧ-2 отличается от генома ВИЧ-1 структурой гена env и заменой гена vpu на ген vpx.

Репродукция. Вирус *(1)* связывается гликопротеином gp120 с рецептором CD4 Т-хелперов и клеток макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки). Второй рецептор — трансмембранный G-белок (хемокиновый рецептор слияния — фузин, CXCR4) на Т-клетках и CCR5 на макрофагах. ВИЧ входит в клетку путем слияния оболочки с плазматической мембраной клетки. Проникший в цитоплазму клетки вирион высвобождает геномную РНК. С помощью обратной транскриптазы на матрице РНК происходит синтез комплементарной ДНК (кДНК), которая *(2,3)* затем интегрирует с ядерной ДНК клетки. Рекомбинантная ДНК — провирус *(4)* служит основой синтеза геномной РНК вируса и иРНК, которые обеспечивают синтез компонентов вируса и сборку вирионов. Вирионы выходят из клетки путем почкования *(5)*: сердцевина вируса «одевается» в измененную плазматическую мембрану клетки.

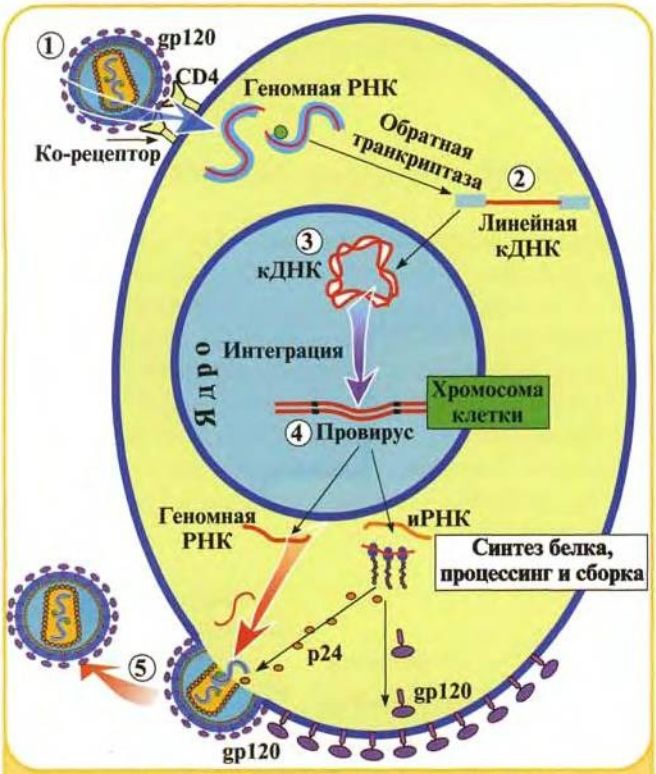


Рис. 4.65 Схема репродукции ВИЧ

* Гликопротеин gp120 имеет константные участки (C1-C4) и вариабельные (V1—V5), которые формируют 9 антигенных эпитопов. Гипервариабельная область V3 состоит из 4–8 аминокислот. ВИЧ-1 делят на три группы: M, N, O. Большинство изолятов относят к группе N в которой различают 10 подтипов ВИЧ (A, B, C, D, F-1, F-2, G, H, L, K). В России на 2001г. доминирует подтип А. Высокая изменчивость ВИЧ связана с генетическими ошибками, возникающими при сложной многоступенчатой репродукции вирусов.

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод*. Применяется иммуноферментный анализ (ИФА) — тест первого уровня для выявления ВИЧ-инфицированных. В качестве диагностикума используют антигены, выделяемые из зараженных клеточных культур или полученные с помощью рекомбинантных ДНК. В сыворотке крови определяют антитела к белкам gp120, p24 и другим антигенам ВИЧ. Положительный результат ИФА подтверждается постановкой иммуноблотинга (вестернблотинга). Результаты считают положительными после обнаружения антител к p24, p31, gp41 либо к gp120. На начальных стадиях заражения эффективно определение антигена p24 в крови. *Молекулярно-генетический метод*: ПЦР и метод гибридизации нуклеиновых кислот. Важным показателем ВИЧ-инфекции является определение содержания $CD4^+$-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8.

Специфическая профилактика. Надежной и безопасной вакцины не существует.

Вирус Мэди/Висна относится к семейству Retroviridae, роду Lentivirus. Вызывает медленную вирусную инфекцию и прогрессирующую пневмонию овец.

Клинические проявления:

1. Разрушение белого вещества головного мозга, скопления вирионов в мозговых оболочках (поэтому название болезни — *висна*, что означает «чахнущий»; протекает в виде параличей, особенно задних конечностей);

2. Хроническое воспаление легких и селезенки, поэтому название болезни — *мэди*, что означает «одышка».

Гепаднавирусы (семейство Hepadnaviridae)

Гепаднавирусы — семейство ДНК-содержащих оболочечных вирусов; представлены 2 родами: Orthohepadnavirus, Avihepadnavirus. Род Orthohepadnavirus включает возбудителя *гепатита В* — вирус гепатита В (HBV), который инфицирует только человека и шимпанзе, поражая печень, в меньшей мере — почки и поджелудочную железу. Вирус гепатита В характеризу-

Таблица 4.21. Характеристика **вируса гепатита В**

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
ДНК	42 нм	Парентеральный	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBcIgG, HBeAg, anti-HBe, HBV ДНК



Рис. 4.66. Схема строения вируса гепатита В

ется парентеральным механизмом и половым путем передачи. Возможна вертикальная передача вируса от матери к плоду (ребенку).

Структура. HBV — мелкий вирус с геномом в виде кольцевой, неполной двунитевой ДНК, образованный минус-нитью и более короткой неполной плюс-нитью. Каждая нить имеет разрывы. Геном кодирует обратную транскриптазу и реплицируется через промежуточное звено РНК. Вирион, называемый частицей Дейна *(1)*, имеет диаметр 42 нм. Он включает ДНК-полимеразу и протеин Р, прикрепленные к геному, который окружен сердцевинным (core) антигеном HBcAg. Снаружи вирион имеет оболочку с гликопротеиновым поверхностным (surface) антигеном-HBsAg, состоящим из S, preS1, preS2 полипептидов. Антиген е (HBeAg) находится в сердцевине вириона и вместе с HBcAg представлен в основном общим полипептидом. HBeAg, в отличие от HBcAg, выделяется в кровь из гепатоцитов при репликации HBV. Наименее изучен HBxAg (трансактиватор-регуляторный белок), который, возможно, в результате нарушения механизма деления, приводит к развитию первичного рака печени. Кроме частиц Дейна, в кровь инфицированных людей попадают HBsAg-содержащие частицы (неполные вирионы). Эти частицы *(2, 3)* могут быть сферическими или нитевидными. HBsAg включает три гликопротеина (L, M, S), содержащие группоспецифический (a) и типоспецифические детерминанты HBV (d или y и w или r). Комбинации этих антигенов (например, ady, adw) создают 8 подтипов HBV, используемые как эпидемиологические маркеры. HBV обладает строгим тропизмом к печени. Инактивируется при автоклавировании (120 °С в течение 45 мин), при стерилизации сухим жаром (180 °С в течение часа).

Репродукция. Прикрепление HBV к гепатоцитам определяется HBsAg, который связывается с полимеризованным человеческим сывороточным альбумином и другими сывороточными белками, что облегчает взаимодействие вируса и мишени в печени. После проникновения сердцевины вируса *(1)* в гепатоцит неполная нить ДНК-генома достраивается; формируется полная двунитевая циркулярная ДНК *(2)*, созревший геном *(3)* попадает в ядро клетки. Транскрипция генома контролируется клеточными элементами транскрипции, находящимися в гепатоцитах. При транскрипции генома образуются четыре иРНК, включая иРНК-прегеном *(4)*, больший (3500 нуклеотидов), чем геном (3200 нуклеотидов). Прегеном кодирует HBe- и HBc-антигены, полимеразу и белковый праймер для репликации ДНК, а также является матрицей для репликации генома вируса. Информационные РНК перемещаются из ядра клетки в цитоплазму и транслируются с образованием белков вируса. Белки сердцевины собираются вокруг прегенома (иРНК, 3500 нуклеотидов). Нуклеокапсид сердцевины содержит РНК-зависимую ДНК-полимеразу, имеющую активность обратной транскриптазы и рибонуклеазы Н. В результате синтезируется минус (–) ДНК *(5)*, после чего РНК разрушается действием рибонуклеазы Н, поскольку далее синтезируется плюс (+) ДНК на матрице минус (–) ДНК *(6)*. Оболочка вириона образуется на HBs-содержащих мембранах эндоплазматической сети или аппарата Гольджи *(7)*. Сформировавшийся вирион выходит из клетки экзоцитозом.

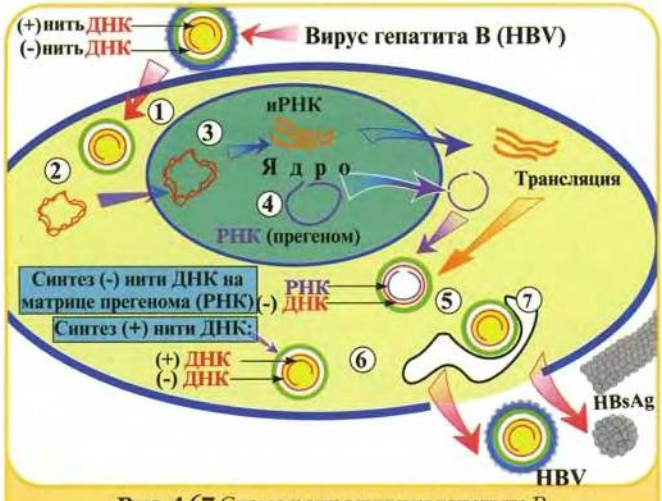


Рис. 4.67 Схема репродукции гепатита В

Микробиологическая диагностика. *Серологический метод* — в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА, РПГА определяют антигены вируса и противовирусные антитела : поверхностный антиген (HBsAg), антитела к поверхностному антигену (анти-HBsAg); антитела к сердцевинному антигену (анти-HBcAg IgM, антиHBcAg IgG); «антиген инфекционности» (HBeAg); антитела к «антигену инфекционности» (анти-HBeAg); антитела к антигену X (HBxAg). *Молекулярно-генетический метод*: с помощью ПЦР или метода гибридизации определяют ДНК вируса (HBV DNA) в крови и в биоптатах печени.

Специфическая профилактика осуществляется вакцинацией рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей HBs-антиген (субъединичная вакцина). Прививаются новорожденные от матерей-носителей HBsAg, а также взрослые из группы риска. Для неспецифической профилактики необходимо исключить заражение вирусом при парентеральных манипуляциях (переливание крови, инъекции и т.п.).

Таблица 4.22. Возбудители некоторых медленных вирусных инфекций человека

Возбудитель	Болезнь
Вирус кори	Подострый склерозирующий панэнцефалит
Вирус краснухи	Прогрессирующая врожденная краснуха, прогрессирующий краснушный панэнцефалит
Вирус клещевого энцефалита	Прогредиентная форма клещевого энцефалита
Вирус простого герпеса	Подострый герпетический энцефалит
ВИЧ	ВИЧ — СПИД-инфекция
HTLV 1, 2	Т-клеточная лимфома
Полиомавирус JC	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Медленные вирусные инфекции и прионные болезни

Медленные вирусные инфекции (МВИ) характеризуются следующими признаками:

1) необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы);

2) своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС;

3) медленным неуклонным прогрессированием заболевания;

4) неизбежным летальным исходом.

является возбудителем медленной вирусной инфекции и прогрессирующей пневмонии овец.

Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы — возбудители прионных болезней.

Прионы — белковые инфекционные частицы (транслитерация от сокр. англ. *proteinacous infection particle*). Прионный белок обозначается как PrP (англ. prion protein), он может быть в двух изоформах: клеточной, нормальной (PrP^c) и измененной, патологической (PrP^{sc}). Ранее патологические прионы относили к возбудителям медленных вирусных инфекций, теперь более правильно их относить к возбудителям *конформационных болезней**, вызывающим диспротеиноз.

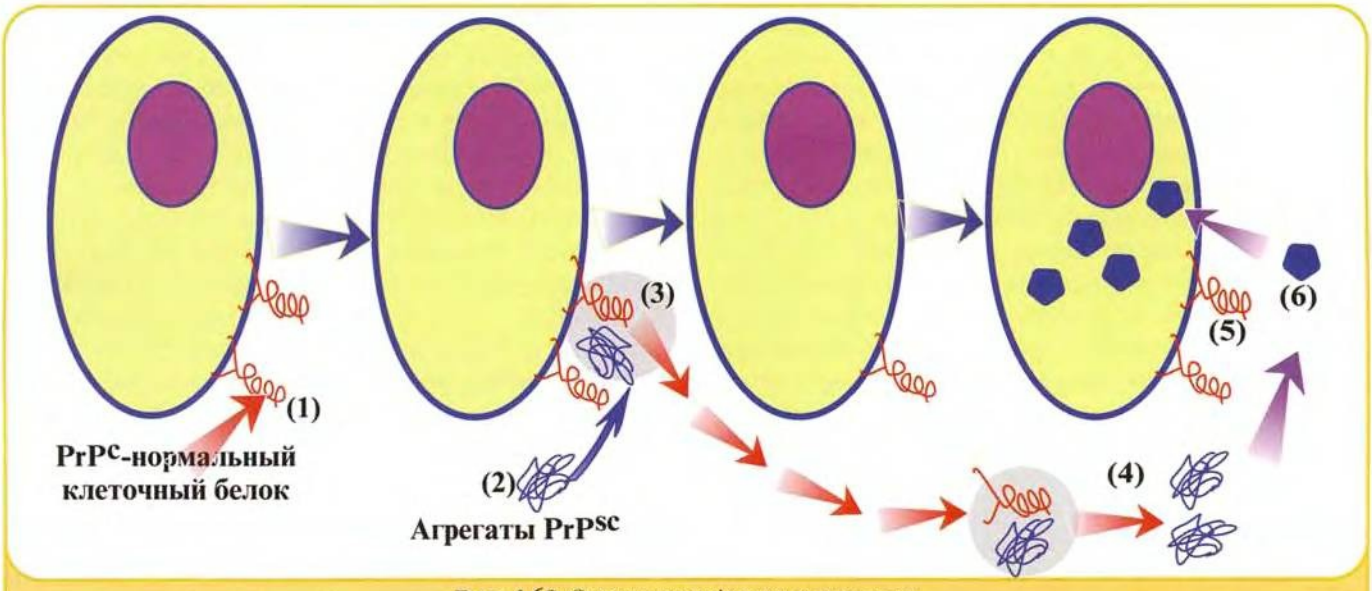


Рис. 4.68. Схема пролиферации прионов.

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-нормальный белок, заякоренный в мембране клетки *(1)*. PrP^{sc}-глобулярный гидрофобный белок, образующий агрегаты с собой и с PrP^c на поверхности клетки *(2)*: в результате PrP^c *(3)* преобразуется в PrP^{sc} *(4)*. Клетка синтезирует новый PrP^c *(5)*, и далее цикл продолжается. Патологическая форма PrP^{sc} *(6)* накапливается в нейронах, придавая клетке губкообразный вид. Патологические изоформы приона могут образовываться при участии шаперонов (от англ. *chaperon* — временное сопровождающее лицо), участвующих в правильном сворачивании полипептидной цепи агрегируемого белка, ее преобразовании в процессе агрегации

Медленные вирусные инфекции могут вызывать вирусы, известные как возбудители острых вирусных инфекций. Например, вирус кори иногда вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит, вирус краснухи — прогрессирующие врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит (табл. 4.22).

Типичную медленную вирусную инфекцию животных вызывает вирус Мэди/Висна, относящийся к ретровирусам. Он

* Предполагают существование болезней конформации белков, возникающих в результате неправильного сворачивания (нарушения правильной конформации) клеточного белка, необходимого для нормального функционирования организма. Сворачивание, или фолдинг (англ. *folding* — сворачивание), вновь синтезированных клеточных белков в правильную функциональную конформацию обеспечивают особые белки — шапероны.

Таблица 4.23. Свойства прионов

PrP^c (cellular prion protein)	PrP^{sc} (screpie prion protein)
PrP^c — клеточная, нормальная изоформа прионного белка с мол. массой 33–35 кД, детерминируется геном прионного белка (прионный ген — PrNP находится на коротком плече 20-й хромосомы человека). Нормальный PrP^c появляется на поверхности клетки (заякорен в мембрану гликопротеином молекулы), чувствителен к протеазе. Возможно, он регулирует суточные циклы гормонов, передачу нервных импульсов, поддерживает циркадианные ритмы и метаболизм меди в ЦНС.	PrP^{sc} (от названия прионной болезни овец *скрепи* — scrapie) и другие, например PrP^{cjd} (при болезни Крейтцфельдта—Якоба) — патологические, измененные посттрансляционными модификациями, изоформы прионного белка с мол. массой 27–30 кД. Такие прионы устойчивы к протеолизу (к протеазе К), к излучениям, высокой температуре, формальдегиду, глютаральдегиду, бета-пропиолактону; не вызывают воспаления и иммунной реакции. Отличаются способностью к агрегации в амилоидные фибриллы, гидрофобностью и вторичной структурой в результате повышенного содержания бета-складочных структур (более 40 % по сравнению с 3% у PrP^c). PrP^{sc} накапливается в плазматических везикулах клетки.

Прионы — неканонические патогены, вызывающие трансмиссивные губкообразные энцефалопатии: человека (куру, болезнь Крейтцфельдта—Якоба, синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера, семейная фатальная бессоница, амиотрофический лейкоспонгиоз?); животных (скрепи овец и коз, трансмиссивная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь находящихся в неволе оленя и лося, губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, губкообразная энцефалопатия кошек).

Прионные инфекции характеризуются губкообразными изменениями мозга (трансмиссивные губкообразные энцефалопатии). При этом развиваются церебральный 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.

Краткая характеристика основных представителей

Куру — прионная болезнь, ранее распространенная среди папуасов (в переводе означает «дрожание» или «дрожь») на острове Новая Гвинея в результате ритуального каннибализма — поедания недостаточно термически обработанного инфицированного прионами мозга погибших сородичей. В результате поражения ЦНС нарушаются движения, походка, появляются озноб, эйфория («хохочущая смерть»). Летальный исход — через год. Инфекционные свойства болезни доказал К. Гайдушек.

Болезнь Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ) — прионная болезнь, протекающая в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом через 9 месяцев болезни. Инкубационный период от 1,5 до 20 лет. Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни: 1) при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, например мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота, а также; 2) при трансплантации тканей, например роговицы глаза, при применении гормонов и других биологически активных веществ животного происхождения, при использовании кетгута, контаминированных или недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, при прозекторских манипуляциях; 3) при гиперпродукции PrP и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrP^c в PrP^{sc}. Заболевание может развиваться в результате мутации или вставки в области прионового гена. Распространен семейный характер болезни в результате генетической предрасположенности к БКЯ.

Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера — прионная болезнь, с наследственной патологией (семейное заболевание), протекающая с деменцией, гипотонией, нарушением глотания, дизартрией. Нередко носит семейный характер. Инкубационный период — от 5 до 30 лет. Летальный исход — через 4–5 лет.

Фатальная семейная бессонница — аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперреактивностью (гипертензия, гипертермия, гипергидроз, тахикардия), тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями. Нарушаются циркадианные ритмы. Смерть наступает при прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.

Скрепи (от англ. *scrape* — скрести) — «чесотка», прионная болезнь овец и коз, характеризующаяся сильным кожным зудом, поражением ЦНС, прогрессирующим нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного.

Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота — прионная болезнь крупного рогатого скота, характеризующаяся поражением ЦНС, нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного. Инкубационный период — от 1,5 до 15 лет. Наиболее инфицированы мозг и глазные яблоки животных.

Лабораторная диагностика. Для прионной патологии характерны губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутствие инфильтратов воспаления; ткань мозга окрашивают на амилоид. В цереброспинальной жидкости выявляют белковые маркеры прионных мозговых нарушений (с помощью ИФА, иммуноблотинга с моноклональными антителами). Проводят *генетический анализ* прионного гена; ПЦР для выявления PrP.

Профилактика. Введение ограничений на использование лекарственных препаратов животного происхождения. Прекращение производства гормонов гипофиза животного происхождения. Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки. Использование резиновых перчаток при работе с биологическими жидкостями больных.

Арбовирусы и робовирусы

Арбовирусы (от англ. *arthropod borne viruses* — вирусы, передаваемые членистоногими) — экологическая группа вирусов, обитающих в организме членистоногих и передающихся при укусе этими членистоногими. Вызывают арбовирусные инфекции (желтую лихорадку, клещевой энцефалит, омскую и Крым-Конго геморрагические лихорадки, японский энцефалит, лихорадку Денге и др.).

Робовирусы (от англ. *rodent* грызун + *borne viruses)* — вирусы, передаваемые через выделения грызунов: вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса и др.

Таблица 4.24. Характеристика **арбовирусов** и **робовирусов**

Таксоны	Представители	Свойства вирусов
Сем. Togaviridae		
Род Alphavirus	Вирус Синдбис. Вирусы: Венесуэльского, Восточного, Западного энцефаломиелитов лошадей, Карельской лихорадки, Чикунгунья, О Ньонг-Ньонг, леса Семлики и др.	Вирусы сферические (50–70 нм), имеют оболочку, икосаэдрический капсид и однонитевую линейную плюс-нить РНК. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкованием через клеточную мембрану
Сем. Flaviviridae		
Род Flavivirus	Вирусы, переносимые комарами: желтой лихорадки, Денге; Японского, долины Муррея и Сент-Луис энцефалитов; лихорадки Западного Нила. Вирусы, переносимые клещами: Кьяссанурской лесной болезни; клещевого энцефалита, Шотландского энцефаломиелита овец, Омской геморрагической лихорадки, Повассан, Негиши.	Вирусы сферические (40–60 нм), имеют оболочку, капсид, однонитевую линейную плюс-РНК. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — в эндоплазматическом ретикулуме почкованием. Выход вируса происходит путем экзоцитоза или при лизисе клетки
Сем. Bunyaviridae		
Род Bunyavirus	Вирусы Буньямвера, энцефалита Ла-Кросс, калифорнийского энцефалита и др.	Вирусы сферические (80–120 нм), имеют оболочку, однонитевую фрагментированную (3 сегмента) минус-нить РНК. Симметрия капсида спиральная. Содержат транскриптазу. **Репродукция** — цитоплазма. **Сборка** — почкованием через гладкую мембрану аппарата Гольджи
Род Phlebovirus	Вирусы сицилийской, неаполитанской москитных лихорадок, лихорадки долины Рифт и др. Укуниеми вирус и 6 других агентов, принадлежащих к одной серогруппе (инфицируют грызунов, клещей).	
Род Nairovirus	Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки, вирусы 5 других серогрупп, включая вирус болезни овец Найроби.	
Род Hantavirus	Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом, другие хантаанвирусы	
Сем. Reoviridae		
Род Orbivirus	Вирус Кемерово, синего языка овец и др.	Вирусы сферические (70 нм), оболочки нет. Имеют двуслойный икосаэдрический капсид, двунитевую из 10–12 сегментов линейную РНК. **Репродукция** и **сборка** в цитоплазме
Род Coltivirus	Вирус колорадской клещевой лихорадки	
Сем. Rhabdoviridae		
Род Vesiculovirus	Вирус везикулярного стоматита	Вирусы пулевидной формы (130–300 нм), с оболочкой, однонитевой линейной минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкование через внутрицитоплазматическую и плазматическую мембраны
Сем. Arenaviridae		
Род Arenavirus	Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса, вирусы комплекса Такарибе, включая вирусы Хунин, Мачупо	Вирусы сферические (120 нм) с оболочкой, однонитевой из 2 сегментов минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — включением рибосомоподобных частиц и почкование через плазматическую мембрану
Сем. Filoviridae		
Род Filovirus	Вирусы Марбург и Эбола Вирусы Марбург, Эбола — зоонозы (циркуляция у зеленых мартышек — церкопитеков)	Вирусы имеют вид длинных филаментов (80–1000 нм) с оболочкой и минус однонитевой РНК. Симметрия капсида спиральная. **Репродукция** — в цитоплазме. **Сборка** — почкованием через плазматическую мембрану

Таблица 4.25. Характеристика **вирусов гепатита (HV)**

Вирус	Семейство	Геном	Размер вирионов	Механизм заражения	Диагностические маркеры
HAV	Picornaviridae	РНК	25–30 нм	Фекально-оральный	HAV Ag, anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HAV РНК
HBV	Hepadnaviridae	ДНК	42 нм	Парентеральный	HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HBcIgG, HBeAg, anti-HBeAg, HBV ДНК
HCV	Flaviviridae	РНК	60 нм	Парентеральный	anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, HCV РНК
HDV	Неклассифицир. вирус-сателлит	РНК	35–40 нм	Парентеральный	HDAg, anti-HDV IgM, anti-HDV IgG, HDV РНК
HEV	?	РНК	27–34 нм	Фекально-оральный	HEV Ag, anti-HEV IgM, anti-HEV IgG, HEV РНК
HGV	?	РНК	60 нм	Парентеральный	anti-HGV E2, HGV РНК
TTV	Circinoviridae	ДНК	30 нм	Парентеральный, фекально-оральный	TTV ДНК anti-TTV IgG

Возбудители вирусных гепатитов

К вирусным гепатитам относят вирусные гепатиты A, B, C, D, E, G а также гепатиты, вызываемые вирусами TTV и SEN.

По механизму и путям передачи выделяют 2 группы вирусных гепатитов:

— вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом заражения (вирусные гепатиты A, E);

— вирусные гепатиты с гемоперкутанным (крово-контактным) механизмом (парентеральные вирусные гепатиты B, C, D, G)

Возбудители острых респираторных вирусных инфекций

Более 150 разновидностей вирусов вызывают ОРВИ. Вместе с вирусами гриппа они являются наиболее распространенными возбудителями, поражающими верхние дыхательные пути.

Возбудителями ОРВИ являются следующие представители:

РНК-содержащие вирусы:

семейство Paramyxoviridae (вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус);
семейство Picornaviridae (риновирусы человека, вирусы Коксаки и ECHO);
семейство Reoviridae (серотипы, поражающие респираторный тракт и ЖКТ);
семейство Coronaviridae (серотипы, поражающие респираторный тракт и ЖКТ).

ДНК-содержащие вирусы:

семейство Adenoviridae (серотипы, вызывающие ОРВИ);
семейство Herpesviridae (вирус простого герпеса, серотип 1).

Глава 5

ПРОТОЗООЛОГИЯ



5.1. ОБЩАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ

Строение и классификация простейших

Простейшие — эукариотические одноклеточные микроорганизмы, составляющие подцарство Protozoa в царстве животных (Animalia); являются одноклеточными животными. Снаружи простейшие окружены мембраной (пелликулой) — аналогом цитоплазматической мембраны клеток животных. Они содержат: ядро с ядерной оболочкой и ядрышком; цитоплазму, состоящую из эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, многочисленных рибосом и др. Размеры простейших колеблются от 2 до 100 мкм.

Простейшие имеют: органы движения (жгутики, реснички, псевдоподии), питания (пищеварительные вакуоли) и выделения (сократительные вакуоли); могут питаться в результате фагоцитоза или образования особых структур. Некоторые простейшие имеют опорные фибриллы. Размножаются бесполым путем — двойным делением или множественным делением (шизогония), а некоторые и половым путем (спорогония). Многие из них при неблагоприятных условиях образуют цисты — покоящиеся стадии, устойчивые к изменению температуры, влажности и др. При окраске по Романовскому—Гимзе ядро простейших окрашивается в красный, а цитоплазма — в голубой цвет.

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

Простейшие включают 7 типов, из которых 4 типа (Sarcomastigophora, Apicomplexa, Ciliophora, Microspora) имеют представителей, вызывающих заболевания у человека.

Тип Sarcomastigophora состоит из подтипов Sarcodina и Mastigophora.

Подтип Sarcodina (саркодовые) включает: дизентерийную амебу — возбудителя амебной дизентерии человека; свободноживущие амебы родов неглерия, акантамеба и др.; непатогенные амебы (кишечная амеба и др.). Эти простейшие передвигаются путем образования псевдоподий, с помощью которых происходит захват и погружение в цитоплазму клеток питательных веществ. Половой путь размножения у амеб отсутствует. При неблагоприятных условиях они образуют цисту.

Подтип Mastigophora (жгутиконосцы) включает: трипаносомы — возбудителей африканского трипаносомоза (сонной болезни) и болезни Шагаса; лейшмании — возбудителей лейшманиозов; лямблию — возбудителя лямблиоза; трихомонаду влагалищную — возбудителя трихомоноза. Эти простейшие характеризуются наличием жгутиков. Например, у лейшманий — один жгутик, у трихомонад — 4 свободных жгутика и один жгутик, соединенный с короткой ундулирующей мембраной.

Тип Apicomplexa. Патогенные представители входят в класс Sporozoa (споровики): плазмодии малярии — возбудители малярии (3 дневной, 3 дневной типа овале, 4 дневной, тропической); токсоплазмы — возбудители токсоплазмоза; саркоцисты — возбудители саркоцистоза; изоспоры — возбудители изоспороза; криптоспоридии — возбудители криптоспоридиоза; циклоспоры — возбудители циклоспоридиоза; бабезии — возбудители пироплазмоза. Паразиты имеют апикальный комплекс, который позволяет им проникнуть в клетку хозяина для последующего внутриклеточного паразитизма. Каждый из этих представителей имеет сложное строение и свои особенности жизненного цикла. Так, например, жизненный цикл возбудителя малярии характеризуется чередованием полового размножения (в организме комаров Anopheles) и бесполого (в клетках печени и эритроцитах человека, где они размножаются путем множественного деления).

Тип Ciliophora. Патогенными представителями ресничных являются балантидии, которые поражают толстую кишку человека (балантидиазная дизентерия). Балантидии подвижны, имеют многочисленные реснички, более тонкие и короткие, чем жгутики.

Тип Microspora включает микроспоридии — маленькие облигатные внутриклеточные паразиты, широко распространенные среди животных и вызывающие у ослабленных людей диарею и поражения различных органов. Эти паразиты имеют особые споры с инфекционным материалом — спороплазмой.

К микроорганизмам, не имеющим четкого таксономического положения, относятся пневмоцисты (см. Грибы) и бластоцисты, которые обладают признаками как простейших, так и грибов.

5.2. ЧАСТНАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ

Возбудитель амебиаза (Entamoeba histolytica)

Возбудитель амебиаза относится к типу Sarcomastigophorae. Вызывает *амебиаз* — антропонозную болезнь (инвазию), сопровождающуюся язвенным поражением толстой кишки, частым жидким стулом, тенезмами и дегидратацией (амебная дизентерия, колит); возможно развитие абсцессов в печени, легких, а также поражений кожи и гениталий (внекишечный амебиаз). Протекает хронически. Механизм передачи — фекально-оральный. Цисты и трофозоиты попадают с продуктами питания, реже — с водой или через предметы обихода.

Большая вегетативная форма образуется из малой вегетативной формы. Она наиболее крупная (около 30 мкм), с псевдоподиями; обладает толчкообразным поступательным движением. Фа-



Рис. 5.1. Схема строения различных форм Entamoeba histolytica

Простейшие, имеющие медицинское значение

Таксоны	*Представители*	*Болезни*	*С.*
ТИП Sarcomastigophorae			
Подтип Sarcodina (Саркодовые)	**АМЕБЫ:**		
	Entamoeba histolytica	Амебиаз	144
	Неглерии, акантамебы, гартманеллы	Амебный менингоэнцефалит, кератит	145
Подтип Mastigophora (Жгутиконосцы)	**ЛЕЙШМАНИИ:**		
	Leishmania species	Лейшманиозы	145
	ТРИПАНОСОМЫ:		
	Trypanosoma brucei	Африканский трипаносомоз	146
	Trypanosoma cruzi	Болезнь Шагаса	147
	ЛЯМБЛИИ:		
	Giardia lamblia	Диарея, мальабсорбция	148
	ТРИХОМОНАДЫ:		
	Trichomonas vaginalis	Вагинит, уретрит, простатит	148
ТИП Apicomplexa			
Класс Sporozoa (Споровики)	**ПЛАЗМОДИИ МАЛЯРИИ:**		
	Plasmodium vivax,	Трехдневная малярия	150
	Plasmodium ovale	Трехдневная малярия (ovale)	151
	Plasmodium malariae	Четырехдневная малярия	152
	Plasmodium falciparum	Тропическая малярия	152
	ТОКСОПЛАЗМЫ:		
	Toxoplasma gondii	Токсоплазмоз	153
	САРКОЦИСТЫ:		
	Sarcocystis species	Саркоцистоз	154
	ИЗОСПОРЫ:		
	Isospora species	Диарея	154
	КРИПТОСПОРИДИИ:		
	Cryptospodium species	Диарея	155
	ЦИКЛОСПОРЫ:		
	Cyclospora cauetanensis	Диарея	155
	БАБЕЗИИ:		
	Babesia species	Бабезиоз	156
ТИП Ciliophora (Реснитчатые)			
Класс Kinetofragminophorea	**БАЛАНТИДИИ:**		
	Balantidium coli	Балантидиазная дизентерия	156
ТИП Microspora			
Класс Microsporea	**МИКРОСПОРИДИИ:**		
	Encephalitozoon spp.	Микроспоридиоз	157
	Enterocytozoon spp. и др.		
	Микробы спорного таксономического положения:		
	БЛАСТОЦИСТЫ — Blastocystis	Бластоцистоз	158

гоцитирует эритроциты (эритрофаг). Патогенна. Обнаруживается в свежих испражнениях при амебиазе. Просветная форма мало подвижна (размер 15–20 мкм), обитает в просвете верхнего отдела толстой кишки как комменсал. Предцистная форма, сходна с просветной, образует цисту. Циста овальной формы (диаметр 9–14 мкм), окружена оболочкой. Зрелая циста содержит 4 ядра.

Микробиологическая диагностика. Entamoeba histolytica дифференцируют по цистам и трофозоитам от других кишечных простейших типа Entamoeba coli, E. hartmanni, E. polecki, E. gingivalis, Endolimax nana, Iodamoeba buetschlii и от возможно патогенного Dientamoeba fragilis (не амеба, а жгутиконосец). Непатогенная Entamoeba dispar морфологически идентична E. histolytica, поэтому дифференциация основана на ферментативных, иммунологических или молекулярных анализах.

Основной метод — *микроскопическое исследование* испражнений больного, а также содержимого абсцессов внутренних органов. Мазки окрашивают раствором Люголя или гематоксилином с целью идентификации цист и трофозоитов. *Серологический метод*: РНГА, ИФА, РСК и др. Наиболее высокий титр антител выявляют при внекишечном амебиазе.

Неглерии (род Naegleria), акантамебы (род Acanthamoeba), гартманеллы (род Hartmanella)

Неглерии, **акантамебы** и **гартманеллы** — свободноживущие патогенные амебы. Относятся к типу Sarcomastigophorae. Вызывают *первичный амебный менингоэнцефалит*, *кератит*. Обитают в загрязненных пресноводных водоемах, влажных почвах. Цисты и трофозоиты амеб передаются путем прямой инокуляции или ингаляции. После купания амебы проникают в ЦНС, например, по ходу обонятельного нерва, через обонятельный нейроэпителий.

Naegleria fowleri вызывает первичный амебный менингоэнцефалит с явлениями головной боли, лихорадкой, рвотой, неврологическими нарушениями, приводящими к коме и смерти. Acanthamoeba spp. вызывают подострый или хронический гранулематозный энцефалит с аналогичным исходом.



Рис. 5.2. Схема строения свободноживущих патогенных амеб

Акантамебы могут также вызывать гранулематозное поражение кожи, кератит, язву роговицы.

Форма трофозоитов амебовидная, размер около 15 мкм. Амебы медленно передвигаются.

Неглерии образуют одну большую псевдоподию и иногда, вытягиваясь в овальную форму, приобретают два полярных жгутика.

Акантамебы имеют мелкие шипообразные псевдоподии. При движении образуют 2–3 пальцевидные псевдоподии.

В неблагоприятных условиях образуются овальной формы одноядерные цисты с морщинистой двухконтурной оболочкой (у неглерий она гладкая).

Микробиологическая диагностика. При *микроскопическом исследовании* готовят нативные и окрашенные мазки из цереброспинальной жидкости, мокроты, соскобов со слизистых носоглотки, биоптатов пораженных участков. В мазках выявляют единичные подвижные увеличенные амебы. Для идентификации применяют РИФ.

Лейшмании (род Leishmania)

Лейшмании относятся к типу Sarcomastigophorae. Вызывают *лейшманиозы* — протозойные болезни (инвазии) человека и животных, передающиеся москитами; характеризуются поражением внутренних органов (висцеральный лейшмани-

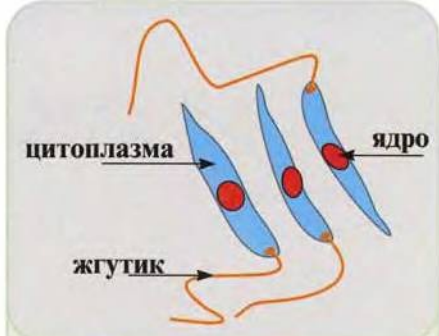


Рис. 5.3. Схема строения лейшманий



Рис. 5.4. Мазок. Чистая культура лейшманий (жгутиковая форма — промастигота). Окраска по Романовскому—Гимзе

оз) или кожи и слизистых оболочек (кожный, кожно-слизистый лейшманиоз). Инфекцию у людей вызывают 21 из 30 видов, инфицирующих млекопитающих. Они включают 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]. Различные виды морфологически неразличимы, но они могут дифференцироваться молекулярными методами или моноклональными антителами.

Различают 2 формы бесполого развития: жгутиковая (промастиготная) и безжгутиковая (амастиготная). Лейшмании в жгутиковой форме развиваются на питательных средах или в кишечнике москита. Возбудитель имеет удлиненную веретенообразную форму (длина 10–20 мкм, поперечник около 5 мкм).



Рис. 5.5. Схема фагоцитоза лейшманий. Безжгутиковая форма лейшманий (амастигота) в макрофаге

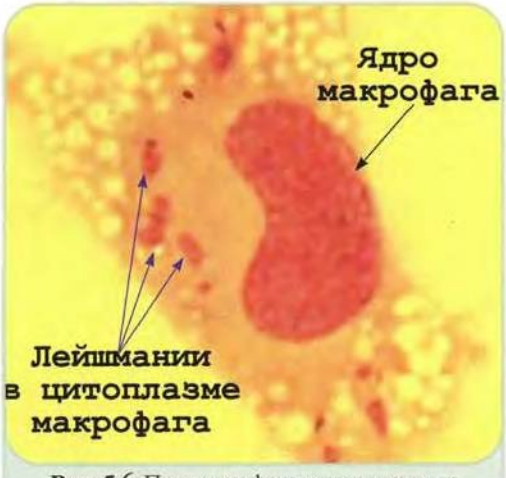


Рис. 5.6. Препарат фагоцитированных лейшманий. Окраска по Романовскому—Гимзе

Протоплазма содержит ядро, цитоплазму, зерна волютина и кинетопласт. Жгутик способствует перемещению лейшманий.

Лейшмании в безжгутиковой форме развиваются в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, лимфатических узлов, в макрофагах организма. Паразиты имеют округлую форму (2–5 мкм), без жгутиков.

Микробиологическая диагностика. В мазках из бугорков, содержимого язв, костного мозга, окрашенных по Романовскому—Гимзе, обнаруживают амастиготы, у которых ядро и кинетопласт окрашиваются в красно-фиолетовый цвет, а цитоплазма — в голубовато-сиреневый. *Культуральный метод.* При посеве на питательную среду NNN (кровяной агар) амастиготы превращаются в промастиготы. Биопроба проводится подкожным или внутрибрюшинным заражением золотистых хомячков. При *серологическом методе* выявляют антитела в РСК, РНГА, РИФ. *Кожно-аллергический тест* (тест Монтенегро) на ГЗТ к лейшманину (препарат из убитых промастигот) применяют при эпидемиологических исследованиях лейшманиоза. Он положителен через 4–6 недель после заболевания.

Профилактика. Уничтожение больных животных, борьба с грызунами и москитами. Иммунопрофилактику кожного лейшманиоза осуществляют прививкой живой культуры L. major, однако высокая частота осложнений ограничивает ее применение.

Трипаносомы (род Trypanosoma)

Трипаносомы — жгутиконосцы, относятся к типу Sarcomastigophorae. Для человека патогенны: 1) Trypanosoma brucei gambiense и Trypanosoma brucei rhodesiense (разновид-



Рис.5.7. Трипаносомы в мазке крови. Окраска по Романовскому—Гимзе

Таблица 5.1. Характеристика возбудителей лейшманиозов

Вид	Лейшманиоз	Резервуар	Распространение
L. tropica	Кожный	Человек	Ближний Восток, Средняя Азия
L. major	Кожный	Грызуны, собаки	Африка, Индия, Средняя Азия
L. aethiopica	Кожный, ДКЛ*	Даманы	Эфиопия, Кения
L. donovani	Висцеральный (индийский кала-азар)	Человек	Ближний Восток, Африка, Индия, Средняя Азия
L. infantum	Висцеральный (детский кала-азар)	Шакалы, лисицы, собаки	Средиземноморье, Ближний Восток, Китай
L. chagasi	Висцеральный	Шакалы, лисицы, собаки	Тропический юг Америки
L. mexicana complex	Кожный, ДКЛ*(язва чиклеро)	Млекопитающие лесов	Центральная Америка, бассейн Амазонки
L. braziliensis complex	Кожно-слизистый (Эспундия)	Млекопитающие лесов	Тропический юг Америки
L. peruviana	Кожный (Ута)	Собаки	Западные склоны Перуанских Анд

ДКЛ*— диффузный кожный лейшманиоз.

ности Trypanosoma brucei), вызывающие *африканский трипаносомоз* — сонную болезнь; 2) Trypanosoma cruzi — возбудитель *американского трипаносомоза* (болезнь Шагаса). Переносчиком африканского трипаносомоза являются кровососущие мухи цеце, а болезни Шагаса — триатомовые клопы.

Трипаносомы по размерам более крупные, чем лейшмании. Они имеют узкую продолговатую форму (1,5–3 х 15–30 мкм), жгутик и ундулирующую мембрану.

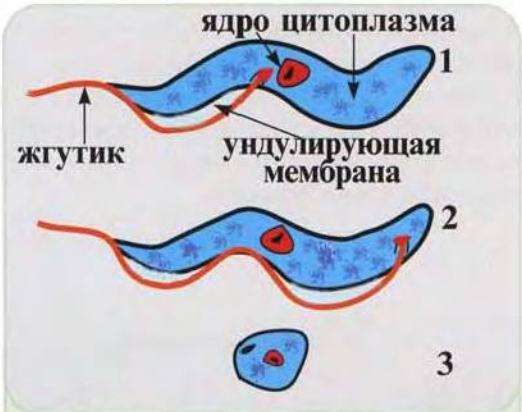


Рис. 5.8. Схема строения и стадии развития трипаносом: эпимастиготы, трипомастиготы, амастиготы: 1 — эпимастиготы (критидиальная стадия) растут в кишечнике переносчиков и на питательных средах. Жгутик отходит от середины удлиненной клетки (около ядра), ундулирующая мембрана не выражена; 2 — трипомастиготы (трипаносомальная стадия) находятся в крови животных и человека. Жгутик отходит от задней части удлиненной клетки. Ундулирующая мембрана резко выражена; 3 — амастиготы не имеют жгутика, клетки овальные. Такая стадия характерна для T. cruzi, обитающей в мышцах и других тканевых клетках человека

Жизненный цикл трипаносом (по А. Я. Лысенко) — рис. 5.9, 5.10, 5.11.

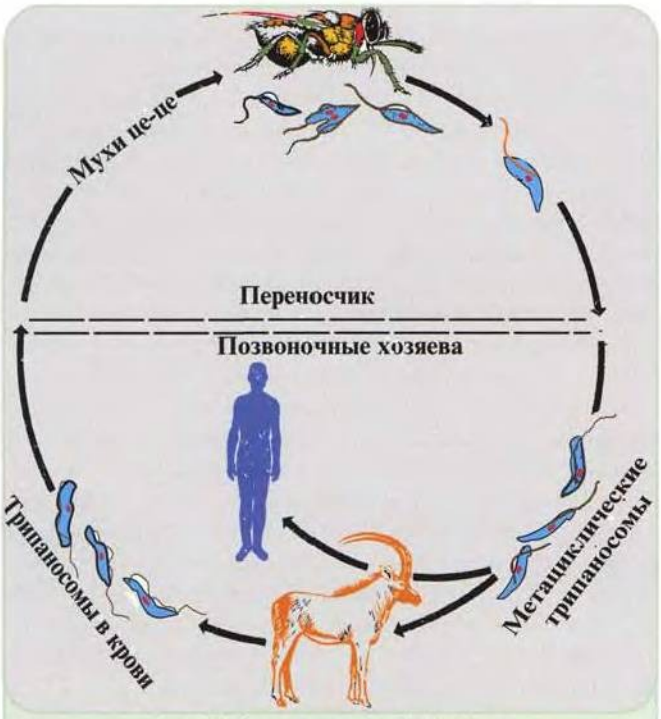


Рис.5.9 Trypanosoma rhodesiense

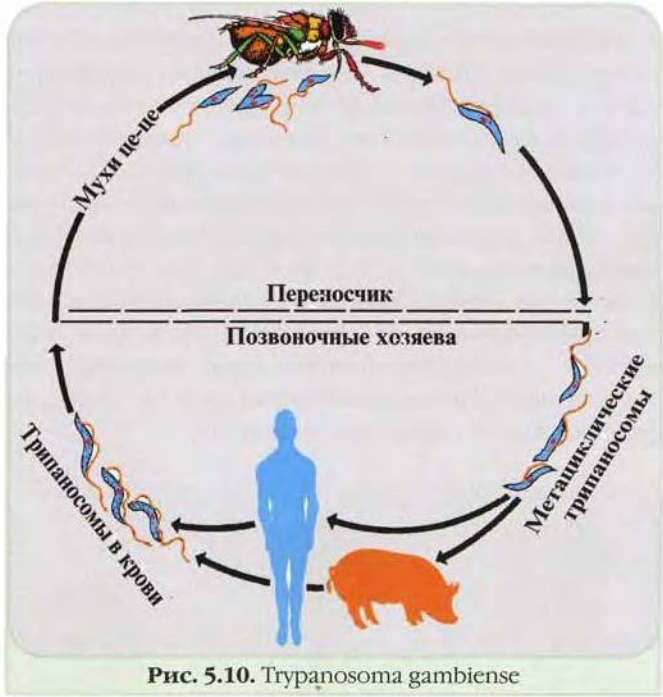


Рис. 5.10. Trypanosoma gambiense

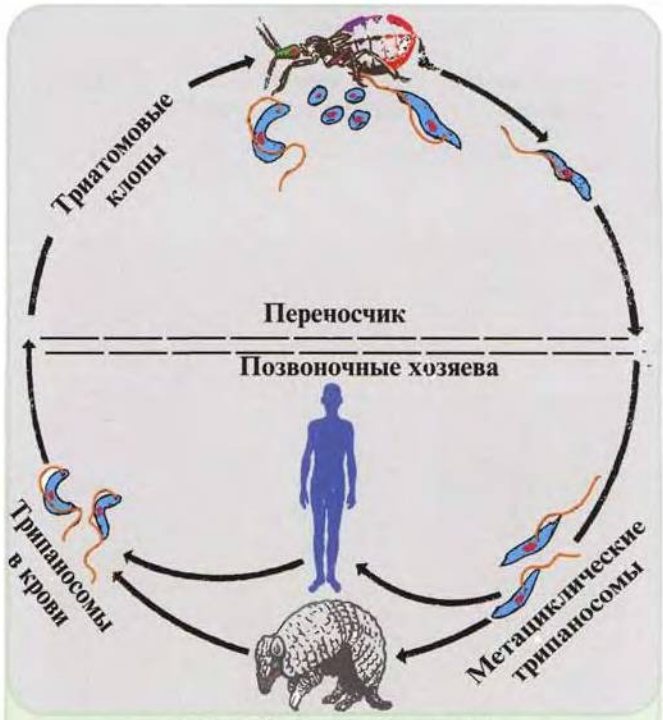


Рис. 5.11. Trypanosoma cruzi

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*: мазки из крови, пунктата шейных лимфатических узлов, цереброспинальной жидкости красят по Романовскому—Гимзе или по Райту. *Биологический и культуральный методы.* Для выделения трипаносом можно заражать белых мышей или крыс, а также делать посев на питательные среды с кровью. При *серологическом методе* определяют антитела (IgM) с помощью ИФА, РСК, непрямой РИФ и др.

Лямблии, или гиардии (род Lamblia, или Giardia)

Лямблии (Lamblia intestinalis, или Giardia lamblia) относятся к типу Sarcomastigophorae. Вызывают *лямблиоз* (гиардиоз) — болезнь (инвазию), протекающую в латентной или манифестной форме в виде дисфункции кишечника с явлениями энтерита. Механизм передачи — фекально-оральный. Циста, попавшая в тонкую кишку, освобождает два трофозоита (вегетативные клетки). Вегетативная клетка лямблий плоская, имеет грушевидную форму (9–20 х 5–10 мкм), два ядра; четыре пары жгутиков обеспечивают вращательное движение клетки. Обитает в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке. Деление бинарное — пополам. Попав в нижние отделы кишечника, образуют овальные четырехъядерные цисты (10–14 х 6–10 мкм), окруженные толстой двухконтурной оболочкой.

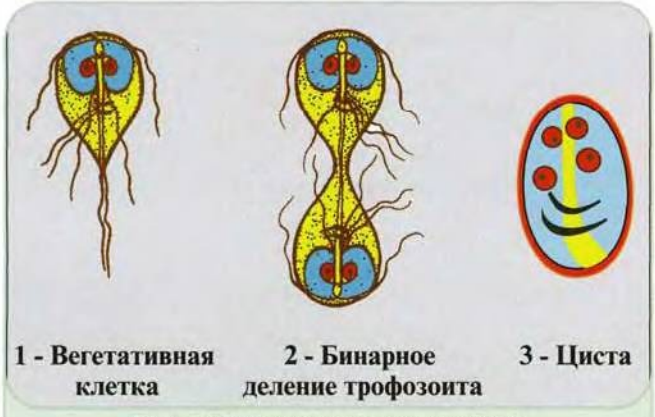


Рис. 5.12. Схема строения лямблий



Рис. 5.13 Мазок из чистой культуры лямблий, окрашенный по Романовскому—Гимзе

Микробиологический диагноз. При *микроскопическом методе* в мазках из испражнений выявляют цисты; в случае диареи — вегетативные формы (трофозоиты), которые также обнаруживают и при дуоденальном зондировании. *Серологический метод* подтверждает наличие специфического процесса по нарастанию титра антител в РИФ.

Мочеполовая трихомонада (Trichomonas vaginalis)

Мочеполовая трихомонада относится к типу Sarcomastigophorae. Вызывает *трихомоноз* — антропонозную болезнь (инвазию), сопровождаемую поражениями мочеполовой системы (вагинит, уретрит, простатит). Передается половым путем.

T. vaginalis цист не образует. Существует только как трофозоит грушевидной формы (8–40 х 3–14 мкм). На переднем конце клетки расположены 5 жгутиков, из которых один соединен с клеткой ундулирующей мембраной, доходящей до середины клетки. Через клетку проходит осевая нить — аксостиль, выходящий из заднего конца клетки в виде шипа. Размножается бинарным делением.

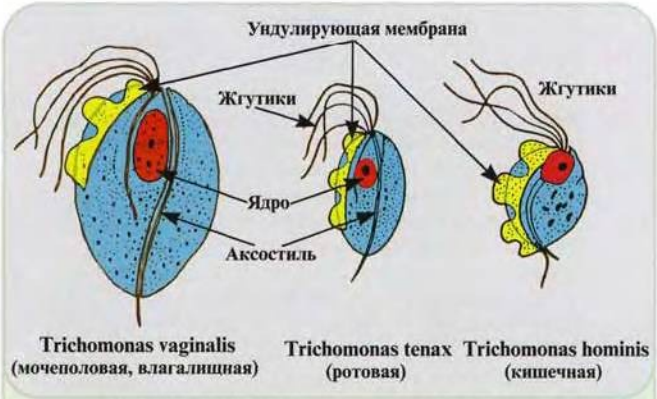


Рис. 5.14. Схема строения трихомонад

Микробиологический диагноз. Готовят мазки из отделяемого мочеиспускательного канала, секрета предстательной железы или осадка мочи. Мазки фиксируют 5 мин спиртом или смесью Никифорова и окрашивают по Романовскому—Гимзе (ядро трофозоита фиолетово-рубинового цвета, цитоплазма — голубого, а блефаропласт, жгутики, аксостиль — розово-красного цвета); 1% раствором метиленового синего или 0,5% бриллиантового синего. Применяют РИФ. При *фазово-контрастной микроскопии* нативных препаратов наблюдается подвижность трихомонад. Нативный препарат готовят на предметном стекле, смешивая отделяемое с каплей теплого изотонического раствора хлорида натрия. При приготовлении препарата «висячая капля» наносят каплю исследуемого материала на покровное стекло со смазанными вазелином краями, после чего его переворачивают каплей вниз и помещают на предметное стекло с лункой. Препараты исследуют с объективом х 40 и окуляром х 10. Трихомонады по размеру близки к лейкоцитам и характеризуются толчкообразными движениями ундулирующей мембраны и жгутиков. При хронических формах трихомонады выращивают на питательных средах, например СКДС (солевой раствор с гидролизатами казеина, дрожжей и с мальтозой).

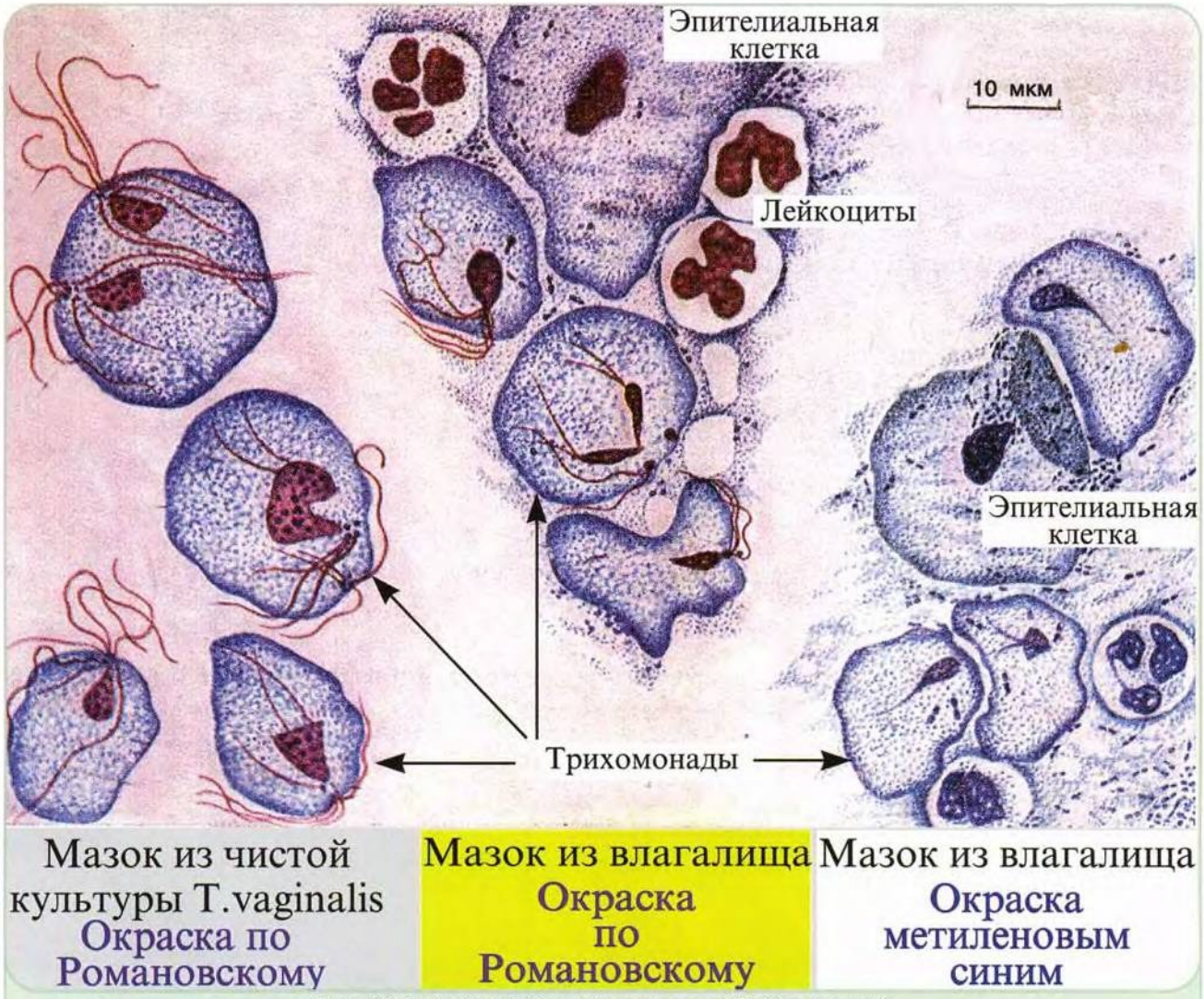
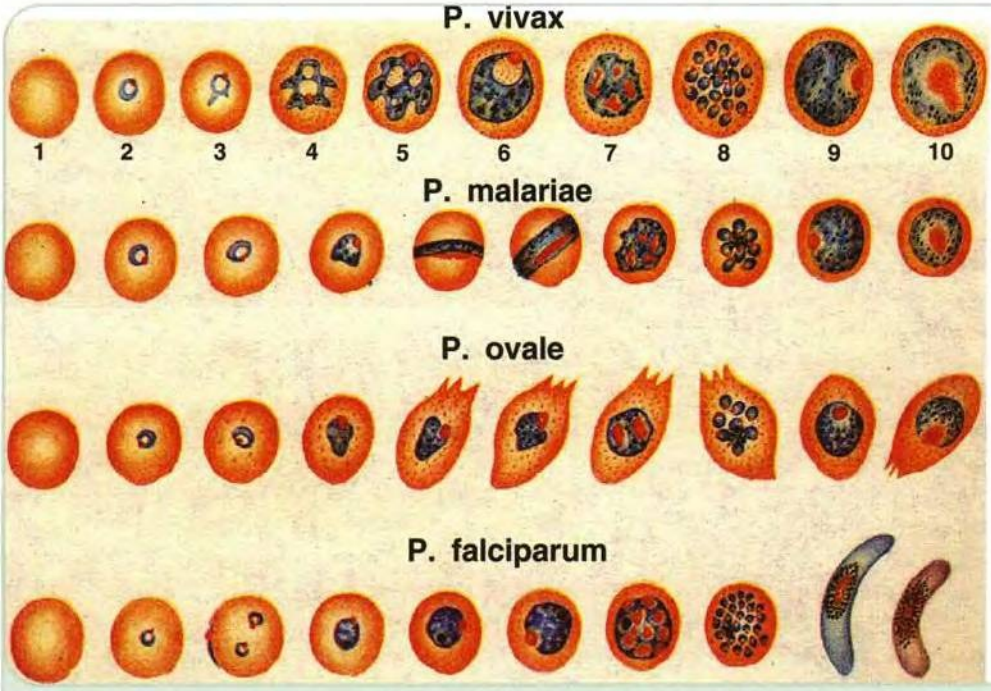


Рис. 5.15. T. vaginalis (модификация по З. К. Ворониной)



1 — нормальные эритроциты;
2 — кольцевидные трофозоиты;
3-6 — трофозоиты разного возраста;
7 — шизонты;
8 — морулы;
9 — гамонты женские;
10 — гамонты мужские (модификация по Е. А. Павловой)

Рис. 5.16. Кровяные формы малярийных паразитов

Плазмодии малярии (род Plasmodium)

Плазмодии малярии (P. vivax; P. malariae, P. falciparum, P. ovale) относятся к типу Apicomplexa, классу Sporozoa, роду Plasmodium. Вызывают *малярию* — антропонозную протозойную болезнь, сопровождающуюся приступами лихорадки, анамией, увеличением печени и селезенки. Источник инфекции — человек (больной или паразитоноситель). Переносчик — комары рода Anopheles (рис. 5.16 и 5.17).

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, не фиксируя, поэтому эритроциты и плазмодии деформируются; возможность обнаружения возбудителя значительно повышается. В препаратах крови с неосложненной тропической малярией плазмодии P. falciparum не обнаруживаются, кроме кольцевидных трофозоитов и гамонтов полулунной формы. Если паразиты не обнаружены в крови, взятой на высоте лихорадки, то повторяют исследования мазков крови — через 12 ч и т. д. Некоторые паразиты в эритроцитах похожи на бабезии. Для обнаружения ДНК паразита в крови используют ДНК-гибридизацию и ПЦР. В *серологическом методе* применяют РИФ, РПГА, ИФА.

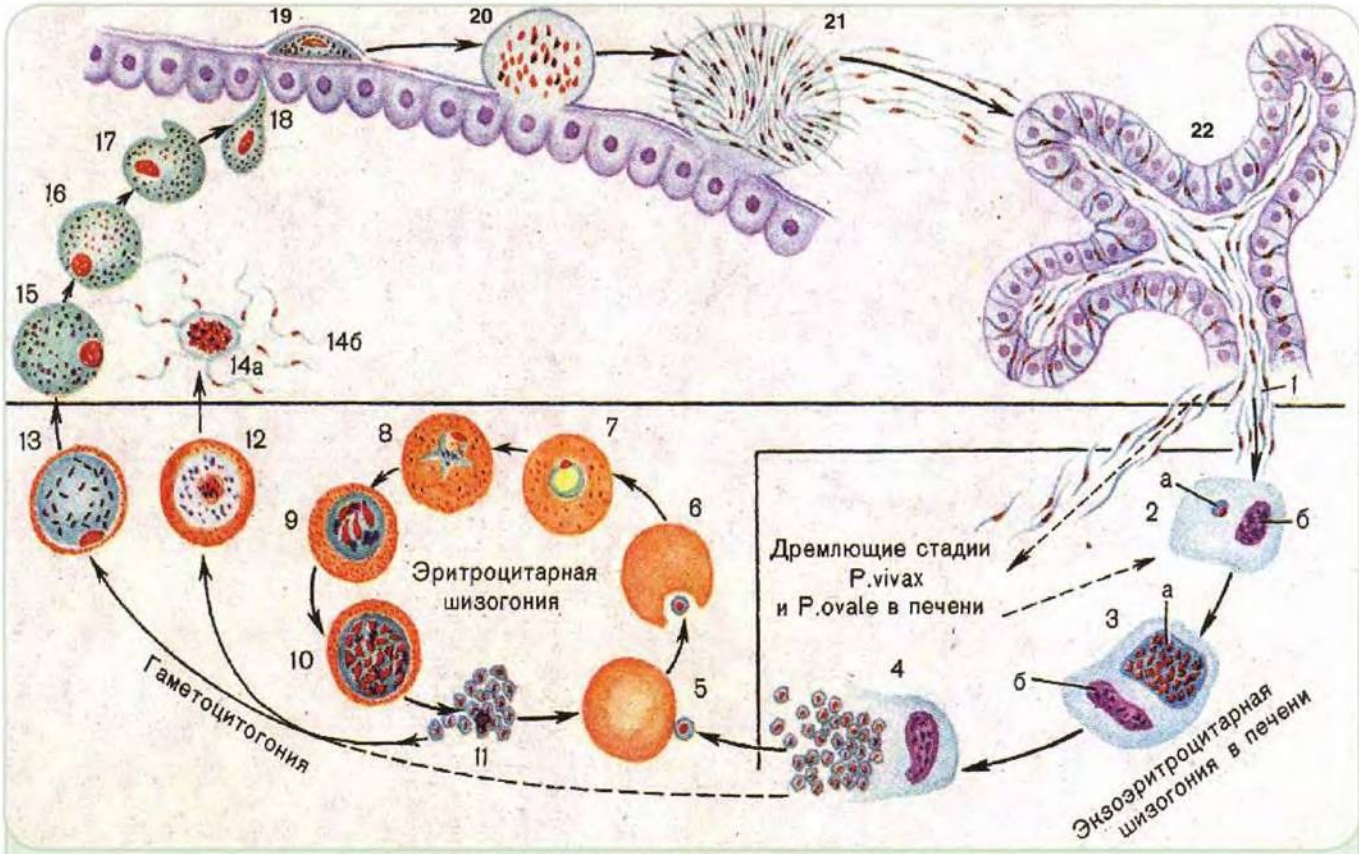


Рис. 5.17. Жизненный цикл Plasmodium vivax и Plasmodium ovale

1 — выход спорозоитов из слюнной железы комара и проникновение их из крови в клетки печени человека.

2–4 — тканевая (экзоэритроцитарная) шизогония в печени человека: *а* — трофозоит; *б* — ядро клетки печени; *4* — выход мерозоитов из клетки в кровь. Формы P. vivax и P. ovale могут сохраняться в печени в виде гипнозоитов, что обусловливает рецидивы через недели и даже годы после инфицирования.

5–11 — эритроцитарная шизогония в крови: адсобция мерозоита к эритроциту *(5)*, проникновение его в эритроцит *(6)*, образование кольцевидного трофозоита *(7, 8)*, шизонта (9, 10), и выход из эритроцита мерозоитов *(11)*.

12–13 — гаметогония: некоторые паразиты дифференцируются в половые стадии с образованием мужского *(12)* и женского *(13)* гамонтов.

14–22 — спорогония в организме комара: образование мужских гамет *(14а, 14б)*, женской гаметы *(15)*; слияние мужских и женских гамет *(16–17)*; проникновение образовавшейся оокинеты через стенку желудка комара *(18)* и развитие из нее ооцисты на стенке желудка *(19–20)*; выход спорозоитов из зрелой ооцисты *(21)* и попадание их в слюнные железы комара *(22)* (по А. Я. Лысенко).

Plasmodium vivax — возбудитель трехдневной малярии. В эритроците при окраске мазка из крови по Романовскому—Гимзе кольцевидный трофозоит паразита имеет правильную форму — крупная вакуоль в центре, окаймлена голубой цитоплазмой с рубиново-красным ядром. Иногда в одном эритроците встречаются 2–3 кольца. Полувзрослый трофозоит имеет в эритроците форму амебы с псевдоподиями, подвижен (vivax — живой). На некоторых стадиях развития в пораженном увеличенном эритроците выявляется мелкая кирпично-красная зернистость (зерна Шюффнера). В стадии деления паразита образуется 12–24 мерозоита.

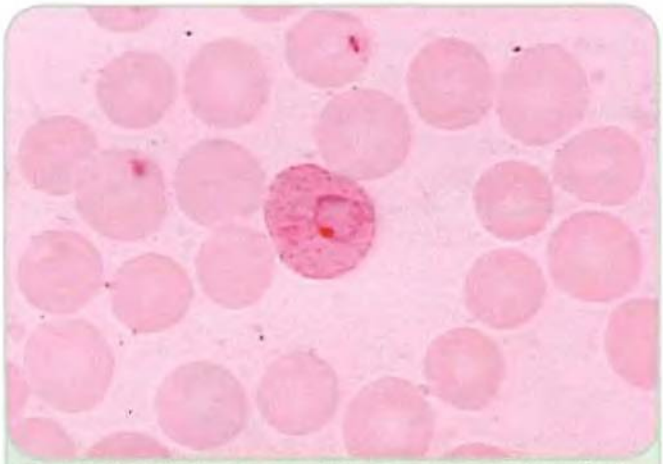


Рис. 5.18. P. vivax в мазке крови (кольцевидный трофозоит). Окраска по Романовскому—Гимзе

Кровяные формы P. vivax в мазке (рис. 5.19) и толстой капле крови (рис. 5.20). Окраска по Романовскому— Гимзе.

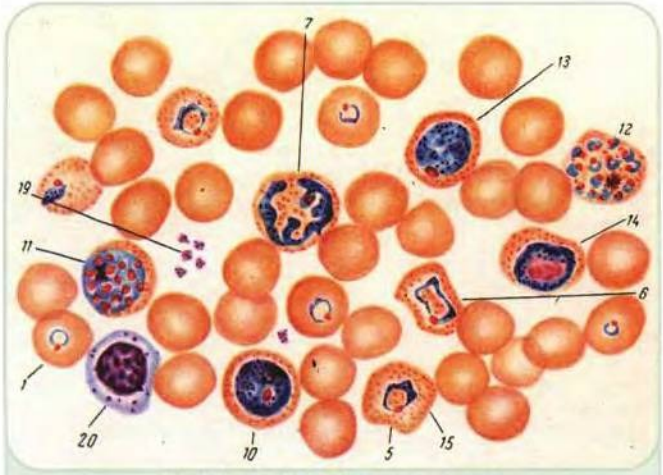


Рис. 5.19. P. vivax в мазке крови

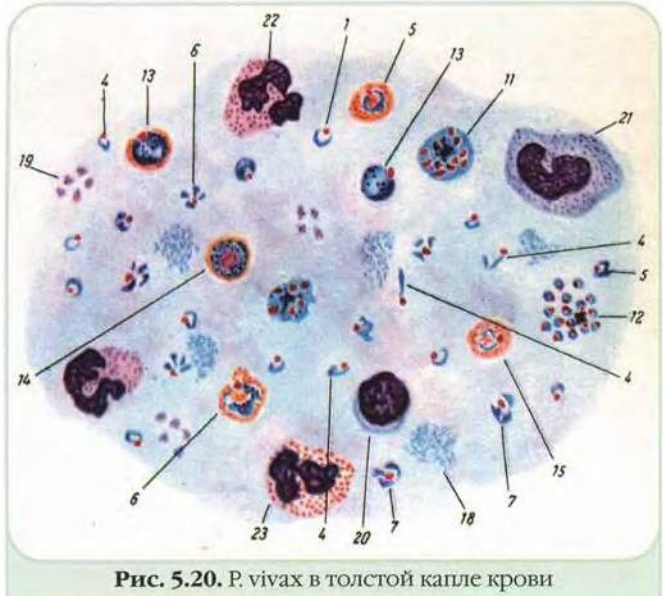


Рис. 5.20. P. vivax в толстой капле крови

1 — молодой кольцевидный трофозоит (кольцо); *4* — деформированный молодой кольцевидный трофозоит; *5–7* — амебовидные трофозоиты разного возраста; *10* — трофозоит, подготавливающийся к делению; *11* — делящийся шизонт; *12* — морула; *13* — гаметоцит женский; *14* — гаметоцит мужской; *15* — пораженный эритроцит с зернистостью Шюффнера; *18* — ретикулоцит; *19* — тромбоциты; *20* — лимфоцит; *21* — моноцит; *22* — нейтрофил; *23* — эозинофил, розовые диски, на фоне которых в толстой капле лежат паразиты, — частично сохранившиеся эритроциты (по Н. А. Деминой).

Plasmodium ovale — возбудитель *малярии типа трехдневной*. Паразит в стадии кольца в эритроците имеет более крупное ядро, чем P. vivax. В эритроците выявляется крупная зернистость (зерна Джеймса). Часть пораженных эритроцитов имеет овальную форму. Паразит делится на 6–12 мерозоитов.

Кровяные формы P. ovale в мазке (рис. 5.21) и толстой капле крови (рис. 5.22). Окраска по Романовскому—Гимзе.

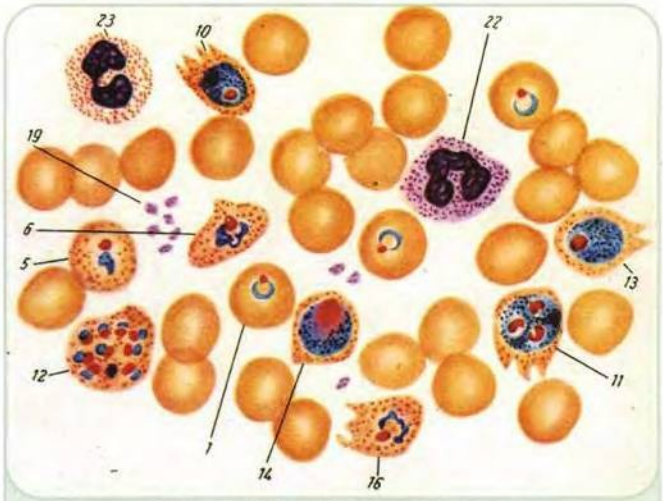


Рис. 5.21. P. ovale в мазке крови

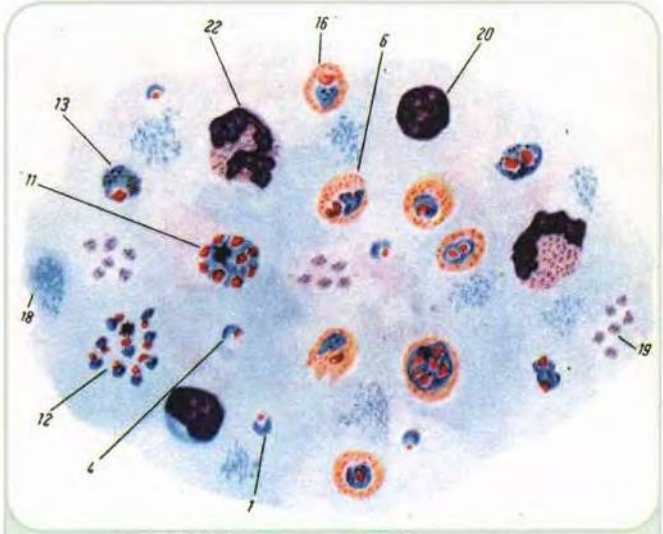


Рис. 5.22. P. ovale в толстой капле крови

1 — молодой кольцевидный трофозоит (кольцо); *4* — деформированный молодой кольцевидный трофозоит; *5* и *6* — амебовидный трофозоит; *10* — взрослый трофозоит, подготавливающийся к делению; *11* — делящийся шизонт; *12* — морула; *13* — гаметоцит женский; *14* — гаметоцит мужской; *16* — пораженный эритроцит с зернистостью Джемса; *18* — ретикуло-

цит; *19* — тромбоциты; *20* — лимфоцит; *22* — нейтрофил; *23* — эозинофил (по Н. А. Деминой).

Plasmodium malariae — возбудитель *четырехдневной малярии*. Полувзрослый трофозоит внутри эритроцита в отличие от других видов имеет лентовидную форму и паразит делится на 6–12 мерозоитов, располагающихся упорядоченно вокруг пигмента, обычно в виде розетки.

Кровяные формы P. malariae в мазке (рис. 5.23) и толстой капле крови (рис. 5.24). Окраска по Романовскому—Гимзе.

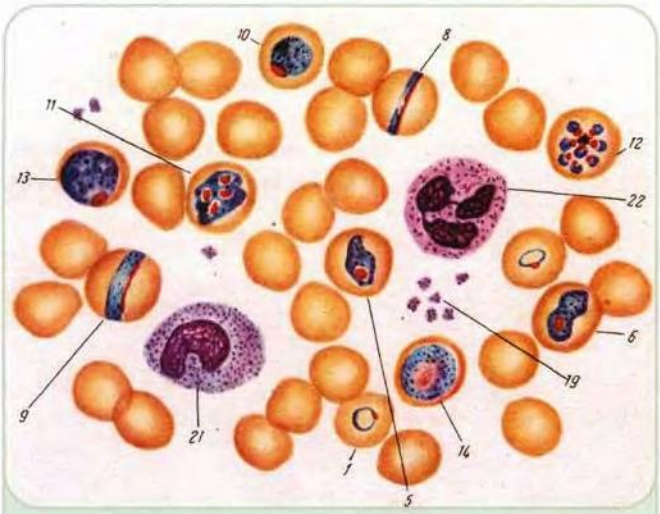


Рис. 5.23. P. malariae в мазке крови

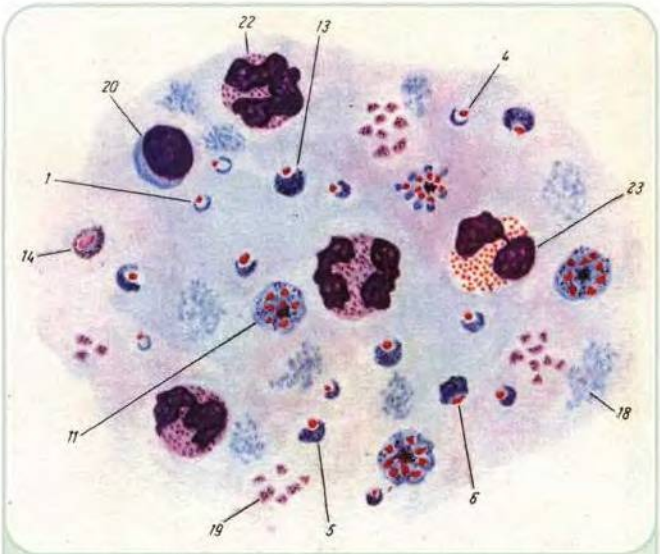


Рис. 5.24. P. malariae в толстой капле крови

1 — молодой кольцевидный трофозоит (кольцо); *4* — деформированный молодой кольцевидный трофозоит; *5* и *6* — амебовидные трофозоиты; *8* и *9* — лентовидные трофозоиты разного возраста; *10* — зрелый, или взрослый трофозоит; *11* — делящийся шизонт; *12* — морула; *13* — гаметоцит женский; *14* — гаметоцит мужской; *18* — ретикулоцит; *19* — тромбоциты; *20* — лимфоцит; *21* — моноцит; *22* — нейтрофил; *23* — эозинофил (по Н. А. Деминой).

Plasmodium falciparum — возбудитель *тропической малярии*. Юные формы паразита (трофозоиты) имеют вид 2–3 мелких колец в эритроците. В пораженных эритроцитах выявляются крупные розово-фиолетовые пятна (Мауэра). Паразит делится на 8–24 мерозоита. В периферической крови выявляются только кольцевидные трофозоиты и гамонты в виде полулуний; другие формы трофозоитов находятся в эритроцитах капилляров.

Кровяные формы P. falciparum в мазке (рис. 5.25) и толстой капле крови (рис. 5.26). Окраска по Романовскому—Гимзе.

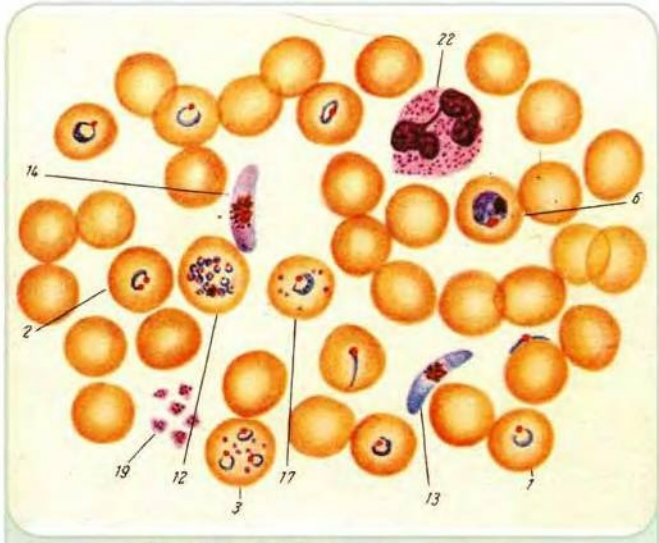


Рис. 5.25. P. falciparum в мазке крови

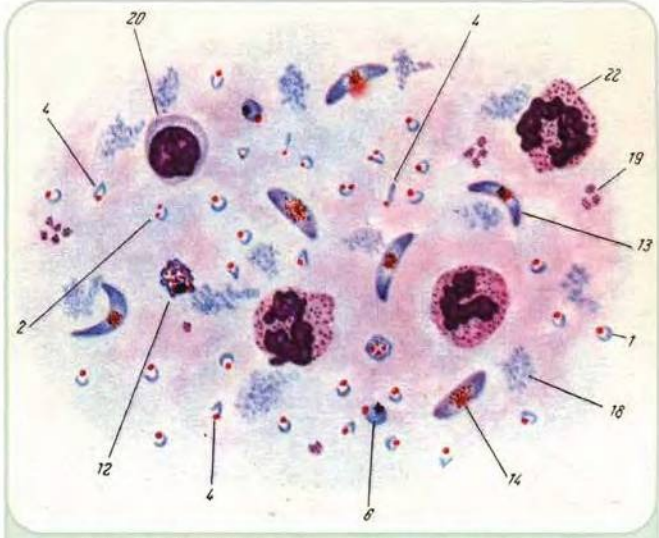


Рис. 5.26. P. falciparum в толстой капле крови

1 — молодой кольцевидный трофозоит; *2* — кольцевидный трофозоит с двумя ядрами; *3* — три кольцевидных трофозоита в одном эритроците; *4* — деформированный молодой кольцевидный трофозоит; *6* — взрослый трофозоит; *12* — морула (в основном наблюдается в периферической крови при коматозной форме инфекции); *13* — гаметоцит женский; *14* — гаметоцит мужской; *17* — пораженный эритроцит с зернистостью Мауэра; *18* — ретикулоцит; *19* — тромбоциты; *20* — лимфоцит; *22* — нейтрофил (по Н. А. Деминой).

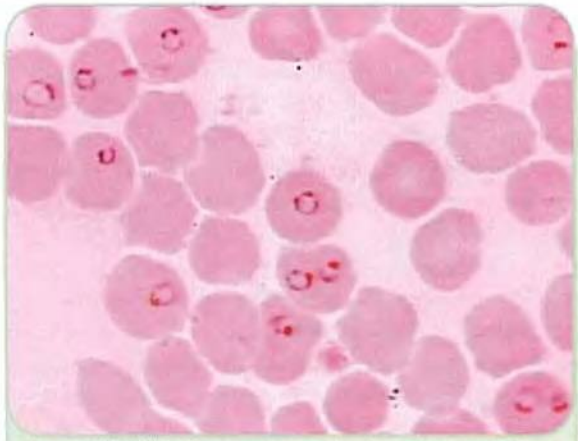


Рис. 5.27. P. falciparum в мазке крови (кольцевидный трофозоит). Окраска по Романовскому—Гимзе

Токсоплазма (Toxoplasma gondii)

Токсоплазма — простейшее типа Apicomplexa. Вызывает *токсоплазмоз* — болезнь (инвазию), сопровождающуюся паразитемией и поражением ЦНС, печени, почек, легких, сердца, мышц, глаз. Заболевания протекают хронически, часто бессимптомно. Заражение происходит при употреблении в пищу термически слабо обработанных продуктов (мясо, молоко, яйца), содержащих в псевдоцистах эндозоиты (трофозоиты, так называемые тахизоиты) и в цистах цистозоиты (брадизоиты) паразита. Животные и человек могут инфицироваться ооцистами паразита, которые выделяют только кошки и представители семейства кошачьих — окончательные хозяева токсоплазм. Наиболее опасен врожденный токсоплазмоз (передача возбудителя через плаценту). Из каждой тысячи беременных три поражаются токсоплазмозом с летальностью плода, перинатальной смертностью или хронической инфекцией.

Трофозоиты паразита имеют форму апельсиновой дольки или полумесяца (4–7 х 1,5–2 мкм). Ооцисты формируются в результате полового размножения паразита в клетках слизистой оболочки кишки кошки: разнополые гаметоциты сливаются с образованием ооцист. Ооцисты, созревшие в окружающей среде и попавшие в кишечник человека (например, с немытыми овощами и фруктами), освобождают спорозоиты, которые внедряются в организм. T. gondii — облигатный внутриклеточный паразит.



Рис. 5.28. Бесполое размножение токсоплазм в организме человека или другого промежуточного хозяина:
1 — проникновение в клетку хозяина (*2*) эндозоита, цистозоита или спорозоита (спорозоиты выходят из созревшей ооцисты, содержащей две спороцисты со спорозоитами); *2* — клетка хозяина; *3* — скопление эндозоитов в паразитарной вакуоле; *4* — выход эндозоитов из разорвавшейся клетки хозяина; *5* — цистозоиты во внутриклеточной цисте; *6* — цистозоиты во внеклеточной цисте

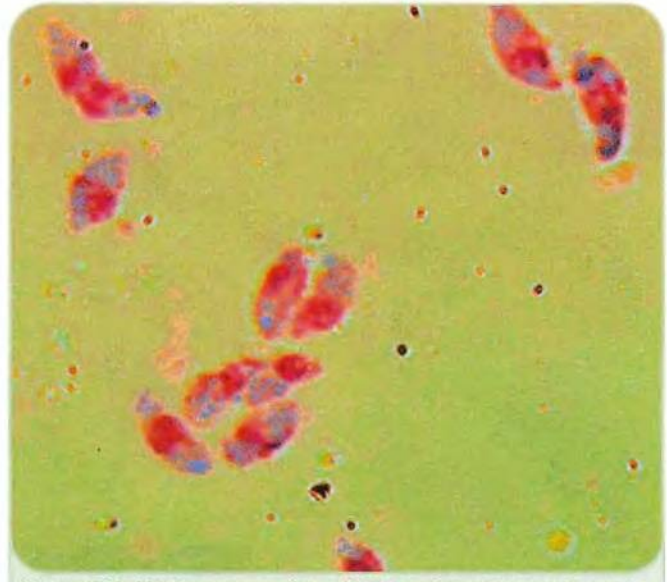


Рис. 5.29. Токсоплазмы (трофозоиты) в мазке из патологического материала. Окраска по Романовскому—Гимзе

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*: исследуют мазки из биоптатов, биологических жидкостей (крови, ликвора, пунктатов лимфоузлов, плодных оболочек и др.), окрашенные по Романовскому—Гимзе или по Райту. *Серологический метод* (основной): выявление IgM-антител свидетельствует о ранних сроках заболевания. IgG-антитела достигают максимума на 4–8 неделе болезни. Применяются РИФ, РНГА, РСК, а также реакция Себина—Фельдмана, или красящий тест (при этом методе возбудитель, в зависимости от свойств антител исследуемой сыворотки крови, по-разному окрашивается метиленовым синим). *Аллергический метод* — внутрикожная проба с токсоплазмином положительна с 4 недели заболевания и далее в течение многих лет. *Биологический метод*: мыши погибают через 7–10 дней после парентерального введения им инфицированного материала (крови, ликвора и др.) больных людей. *Культуральный метод*. Возможно культивирование токсоплазм на клетках HeLa, на куриных эмбрионах.

Саркоцисты (Sarcocystis bovihominis, Sarcocystis suihominis)

Саркоцисты — простейшие типа Apicomplexa. Вызывают *саркоцистоз*, (син. саркоспоридиоз) — болезнь (инвазию), сопровождающуюся нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, развитием миозита, сыпи. Заражение человека происходит алиментарным путем при употреблении термически недостаточно обработанных говядины или свинины, содержащих саркоцисты видов S. bovihominis, S. suihominis. В ворсинках слизистой оболочки тонкой кишки человека происходит половое размножение; образуются ооцисты. Из каждой ооцисты освобождаются по 2 спороцисты (содержащие зрелые спорозоиты), которые выделяются с фекалиями.

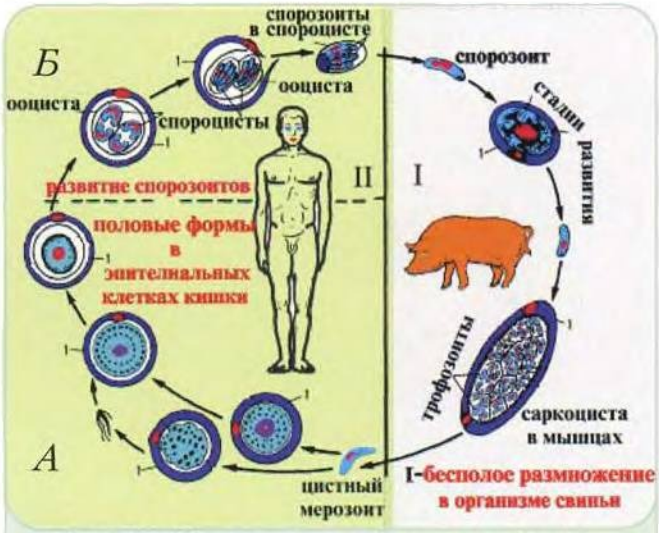


Рис. 5.30. Жизненный цикл Sarcocystis suihominis

I — бесполое размножение в организме свиньи (промежуточный хозяин). После заглатывания спороцист животными, спорозоиты освобождаются из спороцист и после предцистной мерогонии проникают гематогенно в мышцы. В мышцах бесполым путем (шизогония) образуются саркоцисты (мышечные цисты), содержащие многочисленные мерозоиты.

II — половое размножение в организме человека (окончательный хозяин).

А — развитие половых форм: цистный мерозоит, освободившийся в кишечнике из саркоцисты внедряется в эпителиальную клетку стенки кишечника (1). В последствии в эпителиальных клетках развиваются половые формы.

Б — развитие спорозоитов: образование ооцист и спороцист. Спороцисты в фекалиях имеют овальную форму, размер 10–16 мкм, содержат по 4 зрелых спорозоита.

1 — клетка хозяина, в которой происходит развитие паразита (модификация по Д. Е. Генису).

Микробиологическая диагностика. *Микроскопия* мазков из свежевыделенных фекалий, окрашенных раствором Люголя: спороцисты выявляются через 9 суток после заражения. Возможно и гистологическое изучение биоптатов из очагов поражения.

Изоспоры (род Isospora)

Изоспоры — простейшие типа Apicomplexa. Вызывают *изоспороз* — болезнь (инвазию), сопровождающуюся поражением слизистой оболочки тонкой кишки, явлениями энтерита, энтероколита. Возможно развитие воспаления и эрозий слизистой оболочки тонкой кишки. Часто инфекция протекает бессимптомно. Возбудители изоспороза человека — Isospora belli и Isospora natalensis, наиболее распространены в странах тропического и субтропического климата. Развитие в организме человека включает бесполое размножение (шизогонию), гаметогенез и образование ооцист. Заражение: от человека к человеку при заглатывании ооцист с загрязненной водой и пищей (фекально-оральный механизм).

Ооцисты выделяются с испражнениями инфицированного человека и месяцами сохраняются в окружающей среде. Ооцисты окружены двухконтурной оболочкой, имеют овальную форму, размер 20–35 мкм. Попав в кишечник, ооцисты освобождают спорозоиты, имеющие серповидную форму. Спорозоиты размножаются в эпителии тонкой кишки. Спорозоиты проникают в эпителий тонкой кишки и превращаются в трофозоиты. Трофозоиты размножаются бесполым путем (шизогония), образуя многочисленные мерозоиты. Мерозоиты проникают в другие эпителиальные клетки, продолжая цикл развития. В отдельных клетках образуются половые формы (гамонты, гаметоциты). После оплодотворения женской клетки формируются незрелые ооцисты, выделяемые с фекалиями. Созревание ооцист завершается через 2–3 дня: в ооцисте образуются две спороцисты, содержащие по четыре серповидных спорозоита.

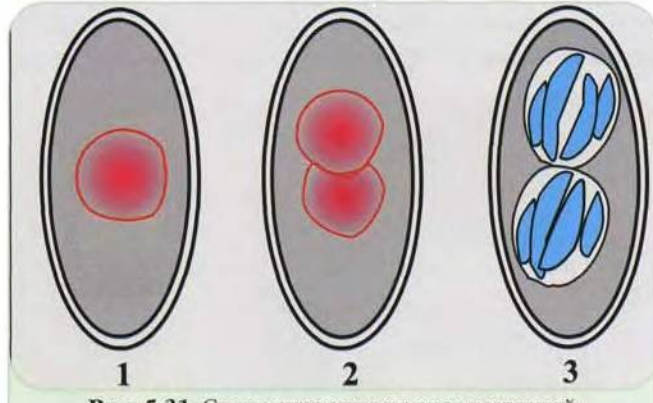


Рис. 5.31. Схема строения ооцист кокцидий: *1* — ооциста из свежевыделенных испражнений; *2* — образование споробластов в ооцисте; *3* — ооцисты с двумя спороцистами, имеющими по четыре спорозоита

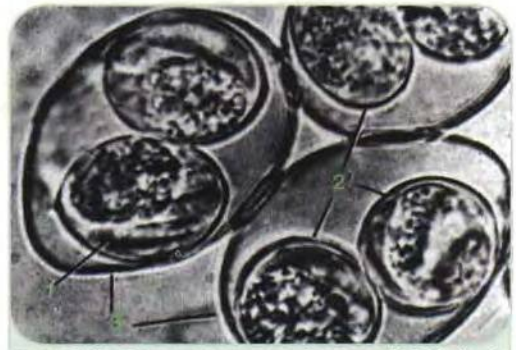


Рис. 5.32. Препарат ооцист (цит. по Т. В. Бейер): *1* — спорозоит, *2* — спороцисты, *3* — ооцисты

Микробиологический диагноз. При *микроскопии* мазка из испражнений обнаруживают ооцисты, которые выявляются после 10-го дня болезни. Проводится также дифференциация в случае обнаружения случайных, транзиторных ооцист животных и рыб, непатогенных для человека. Учитываются размеры ооцист, количество спороцист, спорозоитов и др. В неокрашенном мазке ооцисты овальные, прозрачные, с оболочкой. По Цилю—Нильсену они красятся в розовый цвет.

Криптоспоридии (род Cryptosporidium)

Криптоспоридии — простейшие типа Apicomplexa; встречаются у млекопитающих, птиц, рептилий и рыб. Они передаются фекально-оральным механизмом, при контакте, иногда аэрогенным механизмом. Вызывают *криптоспоридиоз* — болезнь (инвазию), сопровождающуюся явлениями гастроэнтерита и диареи; часто встречается при иммунодефицитах. У людей заболевание чаще вызывает C. parvum; реже могут вызывать заболевания и другие виды — C. felis, C. meleagridis, C. canis, C. muris.

Размножение: бесполое (шизогония или мерогония) и половое (гаметогония), при котором образуются ооцисты. В кишечнике хозяина образуются кислотоустойчивые ооцисты (4–6 мкм в диаметре), которые, выделяясь с фекалиями, способны заразить нового хозяина. Человек и животные заглатывают ооцисты с пищей или водой. В тонкой кишке из ооцист высвобождаются 4 червеобразных спорозоита, которые контактируют с эпителиоцитами, окружаясь мембранами клеток. Затем формируются внутриклеточные трофозоиты (трофозоиты первого порядка, а затем трофозоиты второго порядка), выходящие, после преобразований, из клеток в виде мерозоитов. Из некоторых мерозоитов появляются половые клетки (микро- и макрогамонты), которые сливаются и образуют ооцисты, завершающие процесс гаметогонии.

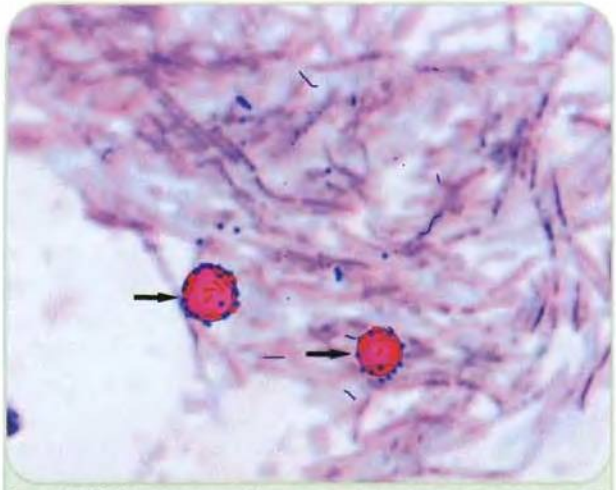


Рис. 5.33. Кислотоустойчивые ооцисты криптоспоридий в фекалиях. Окраска в модификации по Цилю—Нильсену

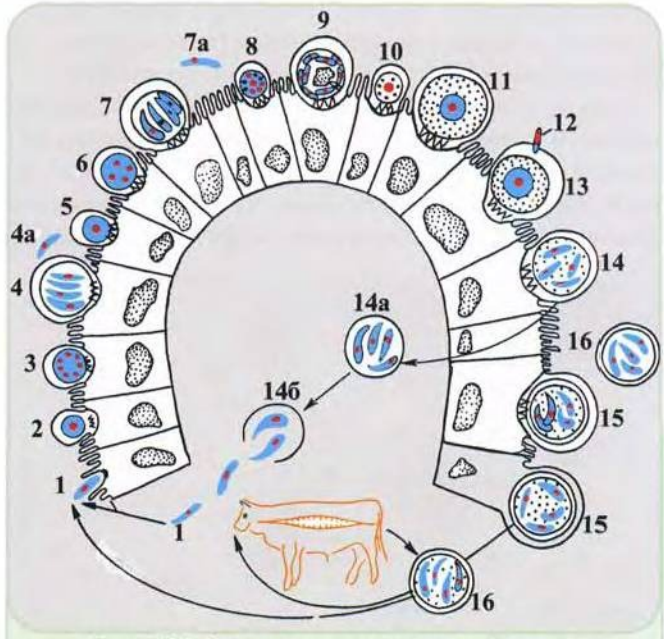


Рис. 5.34. Схема жизненного цикла развития Cryptosporidium parvum:
1 — спорозоит; *2,3* — мерогония первой генерации; *4* — сегментированный меронт; *4а* — мерозоит первой генерации; *5–7* — мерогония второй генерации; *7а* — мерозоит второй генерации; *8,9* — микрогаметогенез; *10,11* — макрогаметогенез; *12* — микрогамета; *13* — оплодотворение; *14* — спорулированная ооциста; *14а* — тонкостенная ооциста, вызывающая аутоинвазию хозяина; *14б* — разрушенная ооциста, высвобождающая спорозоиты (1); *15* — толстостенные ооцисты; *16* — толстостенная ооциста в просвете кишки или вне организма (Модифиц. по Т. В. Бейер)

Микробиологический диагноз. Применяют *микроскопический метод* для выявления ооцист в фекалиях, иногда в мокроте, биоптатах кишечника, легких и др. Мазки красят в модификации по Цилю—Нильсену (кислотоустойчивые ооцисты красного цвета, а другая микрофлора — синего или зеленого цвета) и Романовскому—Гимзе.

Циклоспоры (Cyclospora cayetanensis)

Циклоспоры — простейшие типа Apicomplexa. Вызывают *циклоспоридиоз*, или *циклоспороз* — болезнь (инвазию),

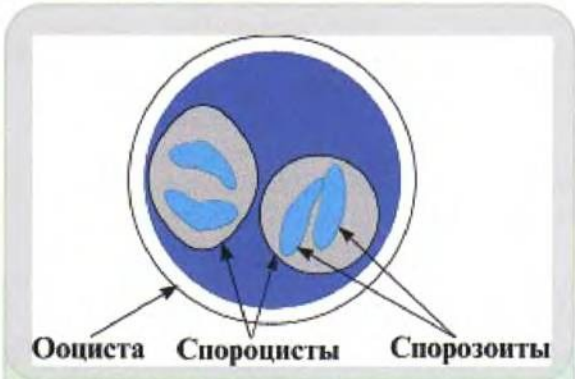


Рис. 5.35. Схема строения ооцисты циклоспор

сопровождающуюся диареей. Циклоспоры широко распространены, инфицируя рептилий, птиц и млекопитающих. Заражение происходит фекально-оральным механизмом.

Паразит поражает верхние отделы тонкой кишки, обнаруживаясь в вакуолях цитоплазмы эпителиоцитов, вызывая воспаление, атрофию ворсинок и гиперплазию крипт. Патогенность мало изучена. Ооцисты циклоспор имеют сферическую форму (8–10 мкм), они крупнее ооцист Cryptosporidium

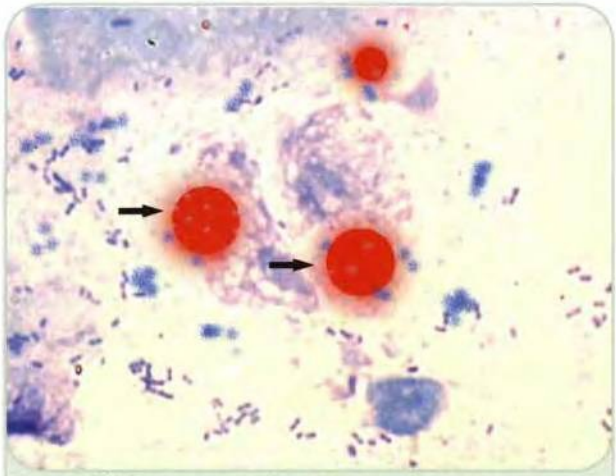


Рис. 5.36. Кислотоустойчивые ооцисты в мазке из фекалий. Окраска по Цилю—Нильсену

parvum (4–6 мкм) и меньше ооцист изоспор (20–35 мкм). Ооцисты циклоспор — кислотоустойчивые, окружены оболочкой и содержат две спороцисты, каждая из которых имеет два спорозоита.

Микробиологический диагноз. Диагноз основан на микроскопическом определении ооцист в фекалиях. Изучают нативные мазки или обработанные раствором Люголя. При модифицированной окраске мазка по Цилю—Нильсену ооцисты округлой формы окрашиваются в красный цвет. В люминесцентном микроскопе циклоспоры аутофлюоресцируют синим цветом.

Бабезии (род Babesia)

Бабезии — простейшие типа Apicomplexa. Вызывают *бабезиоз (пироплазмоз)* — малариеподобную болезнь (инвазию) с ознобом, лихорадкой и гемолитической анемией; впервые описана в 1957 г. в Югославии. Бабезии (B. divergens и др.) — паразиты домашних и диких животных, передаются иксодовыми и аргасовыми клещами. У клещей возможна трансовариальная передача. Хозяева паразита — мыши-полевки и другие грызуны, собаки, кошки и крупный рогатый скот. Заболевание протекает бессимптомно. Паразиты могут поражать до 10–15 % эритроцитов с развитием летального исхода. Возможно инфицирование человека через перелитую кровь.

Бабезии являются внутриклеточными паразитами эритроцитов. Они внешне похожи на юные кольцевидные формы плазмодий. Чаще размножаются парами (несинхронное почкование) по

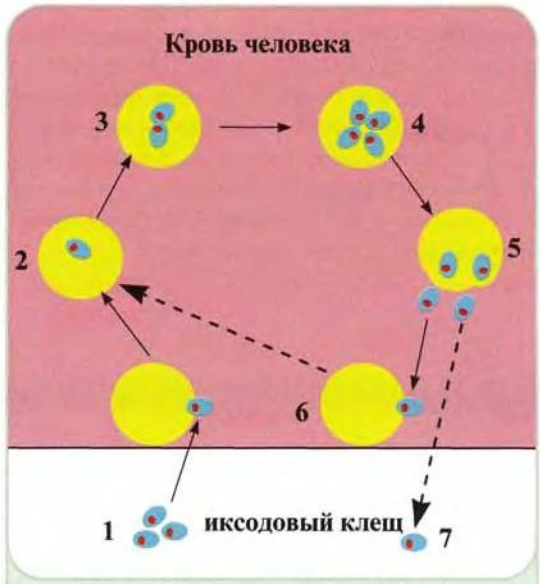


Рис. 5.37. Цикл развития бабезий:
1 — внедрение мерозоита в эритроцит после укуса клеща; *2* — мерозоит в эритроците; *3* — бинарные бесполые деления паразита; *4* — образование в эритроците тетрад паразита; *5* — лизис эритроцитов и выход мерозоитов в плазму крови; *6* — внедрение мерозоита в эритроцит и повторение цикла развития; *7* — передача клещу мерозоитов из крови человека. (рис. С. А. Быкова)

периферии эритроцита. Имеют округлую, грушевидную форму, размер 2–3 мкм; иногда принимают кольцевидную форму с двумя ядрами, напоминая Plasmodium falciparum. Характерно расположение паразита в эритроците в виде тетрад из трофозоитов.

Микробиологическая диагностика. *Микроскопический метод*: изучают мазок и толстую каплю крови, окрашенные по Романовскому—Гимзе; цитоплазма бабезий окрашивается в голубой цвет, ядро — в красный. Характерно расположение паразита в эритроците в виде тетрад из трофозоитов. *Серологический метод* (непрямой метод РИФ, ИФА): антитела в диагностических титрах выявляются через 3–8 недель от начала болезни.

Балантидии (Balantidium coli)

Балантидии — простейшие типа Ciliophora. Вызывают *балантидиаз (дизентерию инфузорную, балантидиазную)* — болезнь (инвазию), характеризующуюся общей интоксикацией и язвенным поражением толстой кишки. Заражение человека происходит при попадании цист паразита в кишечник с загрязненной водой и пищей (фекально-оральный механизм). Патогенез сходен с таковым при амебиазе. Большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно.

Паразит — обитатель кишечника свиней, имеет вегетативную и цистную стадии развития. Вегетативная клетка (трофозоит) паразита овальная, крупная (30–100 х 30–150 мкм), с ресничками. Содержит макро- и микронуклеус. На конце клетки имеется щелевидное отверстие — перистом с ротовым отверстием — цитостомом. Задний конец имеет анальную пору.

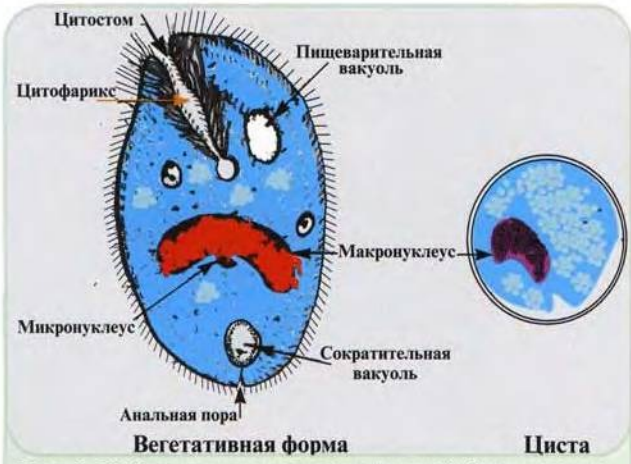


Рис. 5.38. Схема строения вегетативной формы и споры Balantidium coli

Вегетативная клетка делится бинарно — надвое. Она может заглатывать микробы и другие клетки, в т. ч. форменные элементы крови. Внедряясь в слизистую оболочку толстой кишки, вызывает язвенные поражения. Цисты — округлые с толстой оболочкой; попадают в окружающую среду с фекалиями и длительно в ней сохраняются.

Микробиологический диагноз. При подозрении на балантидиаз проводится *микроскопия* мазков из свежевыделенных фекалий: каплю фекалий помещают в изотонический раствор хлорида натрия и исследуют препарат «раздавленная капля» под малым увеличением микроскопа, наблюдая активное движение крупных балантидий (трофозоитов).

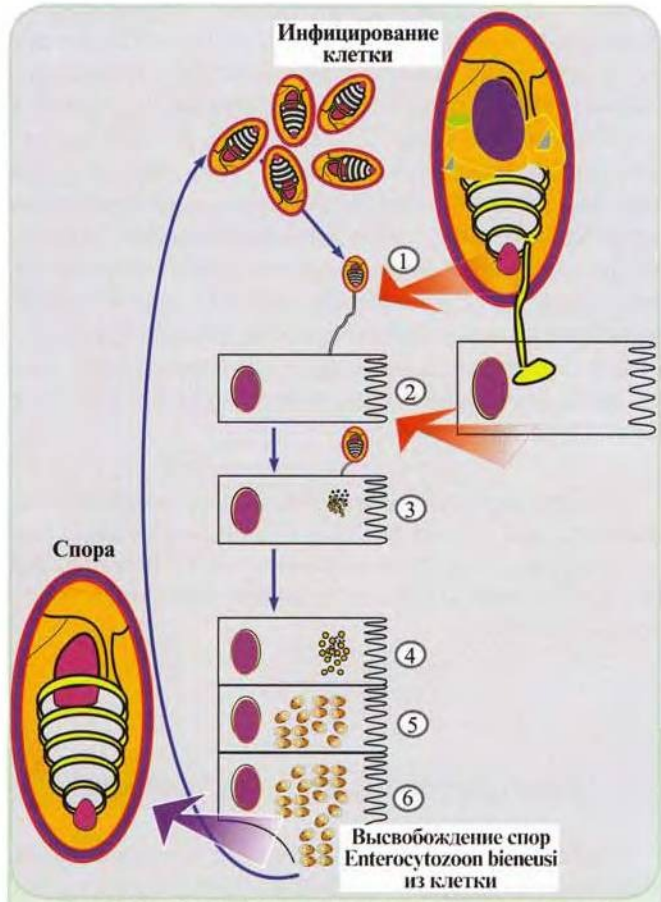


Рис. 5.39. Схема жизненного цикла Enterocytozoon bieneusi

Микроспоридии (тип Microspora)

Микроспоридии — условно-патогенные простейшие типа Microspora, класса Microsporea. Описано 143 рода и более 1200 видов микроспоридий. Патогенные для человека виды представлены 8 родами (Enterocytozoon, Encephalitozoon, Nosema, Pleistophora, Vittaforma, Microspoidium, Brachiola, Trachipleistophora) и неклассифицированными микроспоридиями. Вызывают *микроспоридиоз* в виде хронической диареи, гнойно-воспалительных заболеваний, кератита, диссеминированной инфекции у иммунодефицитных лиц (табл. 5.2).

Микроспоридии широко распространены среди животных, которые выделяют резистентные споры с калом и мочой. Передаются фекально-оральным механизмом, реже — через респираторный тракт и контактным путем (при конъюнктивитах).

Микроспоридии — мелкие округлые примитивные простейшие; облигатные внутриклеточные паразиты. Внутриклеточное размножение паразита происходит путем повторных делений надвое (мерогония), множественным делением (шизогония) и спорообразованием (спорогония). Споры грамположительные, кислотоустойчивые.

Инфицирование происходит в результате заглатывания спор (0,6–4 мкм) микроспоридий, которые проходят в двенадцатиперстную кишку. Спора содержит спороплазму с ядром и выталкивающим аппаратом, который состоит из трубча-

Таблица 5.2. Поражения, вызываемые **микроспоридиями**

Виды микроспоридий	Клинические проявления
Enterocytozoon bieneusi	Диарея, бескаменный холецистит
Enterocytozoon intestinalis (син. Septata intestinalis)	Диарея, диссеминированная инфекция глаз, урогенитального и респираторного тракта
Enterocytozoon hellem, Enterocytozoon cuniculi	Кератоконъюнктивит, инфекция респираторного и урогенитального тракта, диссеминированная инфекция
Vittaforma corneae (син. Nosema corneum), Nosema spp. (N. connori, N. ocularum)	Инфекция глаз
Trachipleistophora hominis, Pleistophora spp.	Инфекция мышц
Microspoidium (M. ceyonensis, M. africanum)	Инфекция роговицы

той нити с ядерным диском. При контакте с клеткой нить выбрасывается, и спороплазма попадает внутрь клетки. Это развитие происходит или при прямом контакте с цитоплазмой клетки-хозяина (напр., E. bieneusi), или внутри паразитоформной вакуоли (напр., E. intestinalis). В обоих случаях в результате спорогонии созревают споры. Вокруг споры формируется плотная стенка, обеспечивающая устойчивость к окружающей среде. Споры, заполнившие клетки, разрушают клетку и выходят из нее. Созревшие споры вновь инфицируют новые клетки, повторяя цикл развития. Развивается локальное воспаление. После спорогонии зрелые споры, содержащие спороплазму, выделяются в окружающую среду. Споры имеют размеры: от 0,8 до 1,4 мкм у E. bieneusi и от 1,5 до 4 мкм у Enterocytozoon spp.

Микробиологический диагноз. Споры микроспоридий выявляют при окраске по Граму (грамположительные) или по Гудпасчеру — окраска карболфуксином с последующим обесцвечиванием 37% формальдегидом и докраской пикриновой кислотой.

Бластоцисты (Blastocystis hominis)

Бластоцисты — простейшие неясного таксономического положения; характеризуются бессимптомным носительством или вызывают *бластоцистоз*. Их обнаруживают в фекалиях при диарее.

Ранее предполагали, что бластоцисты (Blastocystis hominis) являются дрожжами. Бластоцисты близки к амебам: могут образовывать псевдоподии; как и все простейшие, не имеют клеточной стенки. Питаются бактериями. Размножаются бинарным делением или споруляцией. Патогенность не изучена. Бластоцисты отличаются полиморфизмом. В фекалиях имеют сферическую форму, размером 5–30 мкм. Цитоплазма и ядро клетки паразита оттеснены на периферию вакуолеподобным телом.

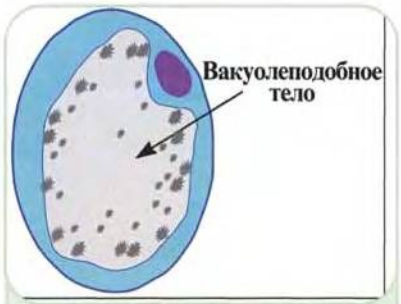
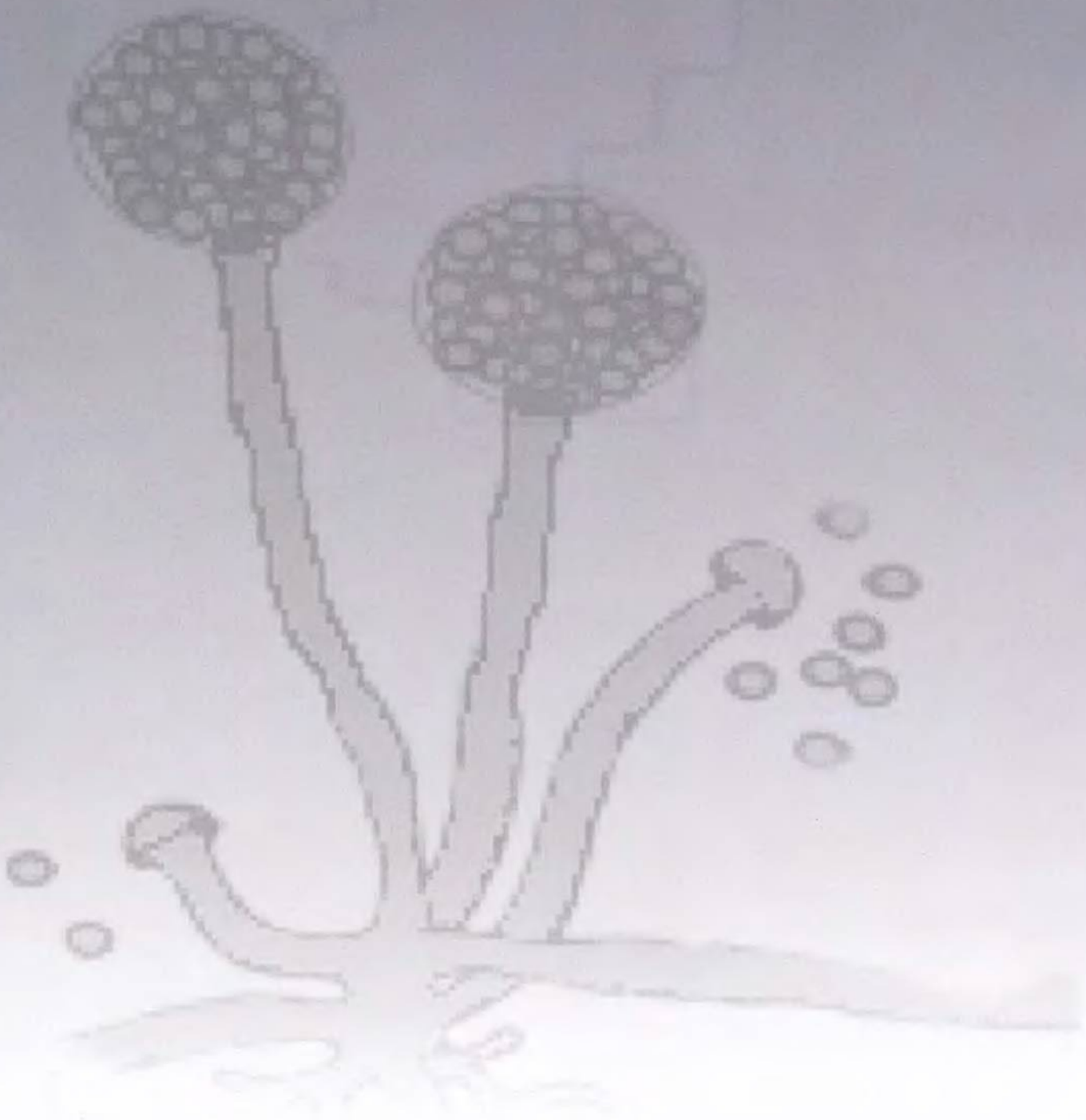


Рис. 5.40. Схема строения бластоцисты

Глава 6

МИКОЛОГИЯ



6.1. ОБЩАЯ МИКОЛОГИЯ

Строение и классификация грибов

Грибы относятся к царству Fungi (Mycetes, Mycota). Это многоклеточные или одноклеточные нефотосинтезирующие (бесхлорофильные) эукариотические микроорганизмы с клеточной стенкой. Широко распространены в природе, особенно в почве.

Грибы имеют ядро с ядерной оболочкой, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану и многослойную, ригидную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов (маннанов, глюканов, целлюлозы, хитина), а также белка, липидов и др. Некоторые грибы образуют капсулу. Цитоплазматическая мембрана содержит гликопротеины, фосфолипиды и эргостеролы (в отличие от холестерина — главного стерола тканей млекопитающих). Грибы являются грамположительными микробами, вегетативные клетки — некислотоустойчивые.

Различают гифальные и дрожжевые формы грибов.

Гифальные (плесневые) грибы образуют ветвящиеся тонкие нити (гифы), сплетающиеся в грибницу, или мицелий (плесень). Толщина гиф колеблется от 2 до 100 мкм. Гифы, врастающие в питательный субстрат, называются вегетативными гифами (отвечают за питание гриба), а растущие над поверхностью субстрата — воздушными или репродуктивными гифами (отвечают за бесполое размножение).

Гифы *низших* грибов не имеют перегородок. Они представлены многоядерными клетками и называются ценоцитными (от греч. *koenos* — единый, общий).

Гифы *высших* грибов разделены перегородками, или септами с отверстиями.

Дрожжевые грибы (дрожжи), в основном, имеют вид отдельных овальных клеток (одноклеточные грибы). По типу полового размножения они распределены среди высших грибов — аскомицет и базидиомицет. При бесполом размножении дрожжи образуют почки или делятся, что приводит к одноклеточному росту. Могут образовывать псевдогифы и ложный мицелий (псевдомицелий) в виде цепочек удлиненных клеток — «сарделек». Грибы, аналогичные дрожжам, но не имеющие полового способа размножения, называют дрожжеподобными. Они размножаются только бесполым способом — почкованием или делением. В медицинской литературе понятие «дрожжеподобные грибы» часто идентифицируют с понятием «дрожжи».

Диморфизм грибов. Многие грибы характеризуются диморфизмом — способностью к гифальному (мицелиальному) или дрожжеподобному росту, в зависимости от условий культивирования. Например, в инфицированном организме они растут в виде дрожжеподобных клеток (дрожжевая фаза), а на питательных средах образуют гифы и мицелий. Такая реакция связана с температурным фактором: при комнатной температуре образуется мицелий, а при 37 °С (при температуре тела человека) — дрожжеподобные клетки.

Размножение грибов происходит половым и бесполым (вегетативным) способами. Половое размножение грибов происходит с образованием гамет, половых спор и других половых форм. Половые формы называются *телеоморфами*.

Бесполое (вегетативное) размножение грибов происходит с образованием соответствующих форм, называемых *анаморфами*. Такое размножение происходит почкованием, фрагментацией гиф и бесполыми спорами. Эндогенные споры (спорангиоспоры) созревают внутри округлой структуры — спорангия. Экзогенные споры (конидии) формируются на кончиках плодоносящих гиф, так называемых конидиеносцах.

Основные типы конидий. Артроконидии (артроспоры), или таллоконидии (старое название — оидии, таллоспоры), образуются путем равномерного септирования и расчленения гиф; бластоконидии образуются в результате почкования. Одноклеточные небольшие конидии называются микроконидиями. Многоклеточные, большие конидии называются макроконидиями. К бесполым формам грибов относят также хламидоконидии, или хламидоспоры (толстостенные крупные покоящиеся клетки или комплекс мелких клеток) и склероции (твердая масса клеток с оболочкой) —- покоящиеся органы грибов, способствующие их выживанию в неблагоприятных условиях.

Типы грибов. Выделяют 3 типа (Phylum, см. гл. 2) грибов (табл. 6.1), имеющих половой способ размножения (так называемые *совершенные* грибы): зигомицеты (Zygomycota), аскомицеты (Ascomycota) и базидиомицеты (Basidiomycota). Отдельно выделяют условный, формальный тип/группу грибов — дейтеромицеты (Deiteromycota), у которых имеется только бесполый способ размножения (так называемые *несовершенные* грибы).

Зигомицеты относятся к низшим грибам (мицелий несептированный). Они включают представителей родов Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, Basidiobolus, Conidiobolus. Распро-



Рис. 6.1. Грибы рода Mucor



Рис. 6.2. Грибы рода Rhizopus

Таблица 6.1. Основные представители царства грибов, имеющих медицинское значение*

Таксоны	Основные роды	Болезни людей
ЗИГОМИЦЕТЫ (Тип Zygomycota, класс Zygomycetes)		
Порядок Mucoralis	Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, Cunninghamella, Saksenaea	Зигомикоз
Порядок Entomophthorales	Basidiobolus, Conidiobolus	
АСКОМИЦЕТЫ (Тип Ascomycota)		
Класс Ascomycetes		
Порядок Saccharomycetales	Дрожжи: Saccharomyces, Pichia (телеоморфы Candida spp.)	Многочисленные микозы
Порядок Onygenalis	Arthroderma (телеоморфы Trichophyton и Microsporum spp.)	Дерматомикозы
Порядок Eurotiales	Телеоморфы некоторых Aspergillus и Penicillium spp.	Аспергиллез, пенициллиоз, гиалогифомикоз
Порядок Microascalis	Pseudallescheria boydii (телеоморфа Scedosporium apiospermum)	Мицетома, гиалогифомикоз
Порядок Pyrenomycetes	Nectria, Gibberella (телеоморфы многих Fusarium spp.)	Кератоз, гиалогифомикоз
Класс Archiascomycetes		
Порядок Pneumocystidales	Pneumocystis carinii	Пневмония
БАЗИДИОМИЦЕТЫ (Тип Basidiomycota, класс Basidiomycetes)		
Порядок Agaricales	Amanita, Agaricus	Отравление ядовитыми грибами
Порядок Tremellales	Дрожжи: Filobasidiella (телеоморфы Cryptococcus neoformans)	Криптококкоз
ДЕЙТЕРОМИЦЕТЫ (Тип Deiteromycota)		
Порядок Cryptococcales	Несовершенные дрожжи: Candida, Cryptococcus, Trichosporon, Malassezia	Многочисленные микозы
Порядок Moniales, сем. Monialiaceae	Epidermophyton, Coccidioides, Paracoccidioides, Sporothrix, Aspergillus	Многочисленные микозы
Порядок Moniales, сем. Dematiaceae	Phialophora, Fonsecaea, Exophiala, Wangiella, Cladophialophora, Bipolaris, Exserohilum, Alternaria	Хромобластмикоз, мицетома, феогифомикоз
Порядок Sphaeropsidales	Phoma	Феогифомикоз

*Не имеют медицинского значения:
1) хитридиомицеты (тип Chytridiomycota) — водные сапрофитные грибы или грибы, поражающие водоросли;
2) оомицеты — организмы, родственные водорослям, паразиты высших растений (оомицеты отличаются от грибов по 6 биологическим признакам — теперь их относят к царству Stramenopila, типу Oomycota).

странены в почве и воздухе. Могут вызывать зигомикоз (мукормикоз) легких, головного мозга и других органов человека.

При бесполом размножении зигомицет на плодоносящей гифе (спорангиеносце) образуется спорангий — шаровидное утолщение с оболочкой, содержащее многочисленные спорангиоспоры (рис. 6.1). Половое размножение у зигомицетов происходит с помощью зигоспор.

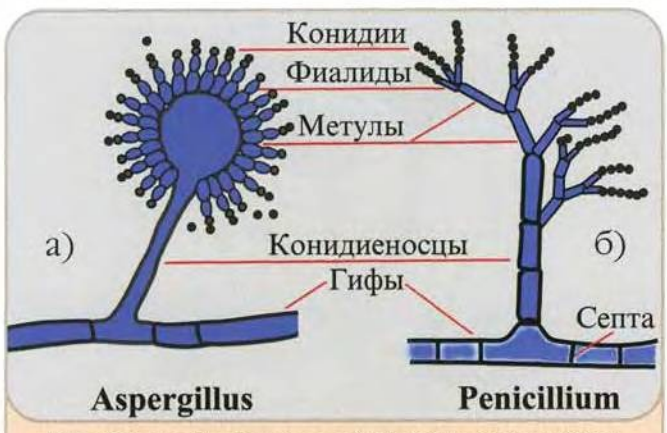


Рис. 6.3 а, б. Грибы: а) рода Aspergillus, б) Penicillium

Аскомицеты (сумчатые грибы) имеют септированный мицелий (кроме одноклеточных дрожжей). Свое название они получили от основного органа плодоношения — сумки, или аска, содержащего 4 или 8 гаплоидных половых спор (аскоспор).

К аскомицетам относятся отдельные представители (телеоморфы) родов Aspergillus и Penicillium.

Большинство грибов родов Aspergillus, Penicillium являются анаморфами, т.е. размножаются только бесполым путем, с помощью бесполых спор — конидий (рис. 6.3) и должны быть отнесены по этому признаку к несовершенным грибам. У грибов рода Aspergillus на концах плодоносящих гиф, конидиеносцах, имеются утолщения — стеригмы, фиалиды, на которых образуются цепочки конидий («леечная плесень»). У грибов рода Penicillium (кистевик) плодоносящая гифа напоминает кисточку, так как из нее (на конидиеносце) образуются утолщения, разветвляющиеся на более мелкие структуры — стеригмы, фиалиды, на которых находятся цепочки конидий. Не-

которые виды аспергилл могут вызывать аспергиллезы и афлатоксикозы. Пенициллы могут вызывать заболевания — пенициллиозы.

Представителями аскомицетов являются также дрожжи (роды Saccharomyces, телеоморфы многих видов Candida). Дрожжи — одноклеточные грибы, утратившие способность к образованию истинного мицелия; имеют овальную форму клеток с диаметром 3–15 мкм. Они размножаются почкованием, бинарным делением на две равные клетки или половым путем с образованием аскоспор. Заболевания, вызываемые некоторыми видами дрожжей, получили название дрожжевых микозов. К аскомицетам относится и возбудитель эрготизма (спорынья Claviceps purpurea), паразитирующий на злаках.

Многие виды аскомицетов являются продуцентами антибиотиков, используются в биотехнологии.

Базидиомицеты (шляпочные грибы) имеют септированный мицелий. Они образуют половые споры — базидиоспоры путем отшнуровывания от базидия — концевой клетки мицелия, гомологичной аску.

К базидиомицетам относятся некоторые дрожжи, например, телеоморфы Cryptococcus neoformans.

Дейтеромицеты (другие названия — несовершенные грибы, Fungi imperfecti, анаморфные грибы, конидиальные грибы) являются условным, формальным типом грибов, который объединяет грибы, не имеющие полового размножения. Слово «формальный» означает, что потенциально эти грибы могут иметь половой способ размножения; при установлении последнего факта грибы переносят в один из известных типов — Ascomycota или Basidiomycota и присваивают им название телеоморфной формы.

Дейтеромицеты образуют септированный мицелий, размножаются только бесполым путем в результате формирования конидий. Недавно вместо термина «дейтеромицеты» предложен термин «митоспоровые грибы» — грибы, размножающиеся неполовыми спорами, т. е. путем митоза.

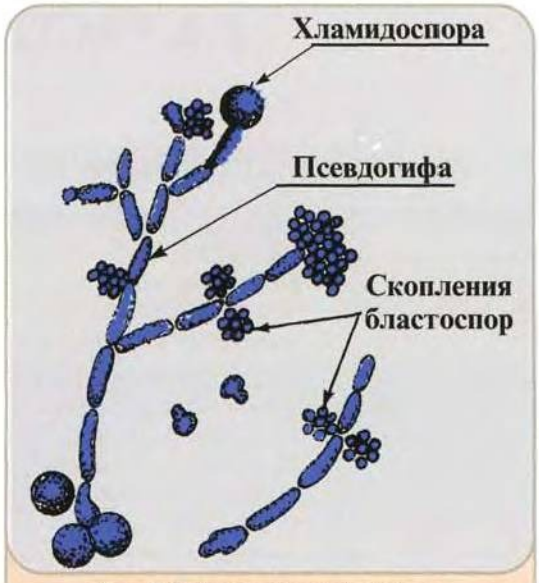


Рис. 6.4. Грибы Candida albicans

К дейтеромицетам относятся несовершенные дрожжи (дрожжеподобные грибы), например, некоторые грибы рода Candida, поражающие кожу, слизистые оболочки и внутренние органы (кандидоз). Они имеют овальную форму, диаметр 2–5 мкм, делятся почкованием, образуют псевдогифы (псевдомицелий) в виде цепочек из удлиненных клеток; иногда образуют гифы. Для Candida albicans характерно образование хламидоспор (рис. 6.4).

6.2. ЧАСТНАЯ МИКОЛОГИЯ

Клиническая классификация заболеваний (микозов), вызываемых грибами

Возбудители микозов	*Названия грибов*	*Вызываемые болезни*	*С.*
Возбудители поверхностных микозов (кератомикозов)	Malassezia furfur	Пестрый лишай	165
	Exophiala werneckii	Черный лишай	165
	Piedraia hortae	Черная пьедра	165
	Trichosporon beigelii	Белая пьедра	166
Возбудители эпидермофитий (дерматомикозов)	**Антропофильные дерматофиты:**		166
	Epidermophyton floccosum	Эпидермофития	167
	Microsporum audouinii,	Микроспория	167
	Microsporum ferrugineum		167
	Trichophyton tonsurans,	Трихофития	168
	Trichophyton violaceum		168
	Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	Эпидермофития стоп, ногтей	168
	Trichophyton rubrum	Руброфития	168
	Trichophyton schoenleini	Фавус	169
	Зоофильные дерматофиты:		
	Microsporum canis, M. gallinae	Микроспория	170
	Trichophyton verrucosum, T. mentagrophytes var. mentagrophytes, T. equinum	Трихофития	170
	Геофильные дерматофиты:		
	Microsporum cookei, M. gipseum, M. nanum, M. fulvum	Микроспория	171
Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов	Sporothrix schenckii	Споротрихоз	171
	Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi, Phialophora verrucosa, Cladophialophora carrionii, Exophiala jeanselmei, Rhinosporidium seeberi	Хромобластомикоз	172
	Виды родов: Exophiala, Phialophora, Wangiella, Bipolaris, Exserohilum, Cladophialophora, Phaeoannellomyces,	Феогифомикоз	173
	Aureobasidium, Cladosporium, Curvularia, Alternaria, Phoma Pseudallescheria boydii, Madurella grisea, Phialophora cryanescens, Exophiala jeanselmei, Acremonium (Cephalosporium) falciforme, Leptosphaeria senegalemsis, Curvularia spp.	Мицетома	173
Возбудители системных, или глубоких, микозов	Histoplasma capsulatum	Гистоплазмоз	174
	Blastomyces dermatitidis	Бластомикоз	174
	Paracoccidioides brasiliensis	Паракокцидиоидомикоз	175
	Coccidioides immitis	Кокцидиоидомикоз	175
	Cryptococcus neoformans	Криптококкоз	176
Возбудители оппортунистических микозов	Candida spp.	Кандидоз	176
	Mucor spp., Rhizopus spp.	Зигомикоз	177
	Aspergillus spp.	Аспергиллез	178
	Penicillium spp.	Пенициллиоз	178
	Fusarium spp.	Фузариоз	179
	Pneumocystis carinii	Пневмония	179
Возбудители микотоксикозов	Fusarium spp., Aspergillus spp., Penicillium spp. и др.	Микотоксикоз	180
Неклассифицированные грибы	Loboa loboi	Лобомикоз	181
	Rhinosporidium seeberi	Риноспоридиоз	181

Таблица 6.2. Характеристика кератомицетов

Название гриба	Болезнь	Форма гриба в ткани
Malassezia furfur	Отрубевидный лишай	В роговом слое эпидермиса — короткие, изогнутые гифы и дрожжеподобные клетки
Exophiala werneckii	Черный лишай	В роговом слое эпидермиса — темные, септированные гифы и почкующиеся клетки
Piedraia hortae	Черная пьедра	На волосе — черные узелки, содержащие аски
Trichosporon beigelii	Белая пьедра	Желтые узелки вокруг волоса, содержащие фрагменты мицелия и артроконидии

Возбудители поверхностных микозов (кератомикозов)

Возбудителями данных микозов являются кератомицеты — малоконтагиозные грибы, поражающие поверхностные отделы рогового слоя эпидермиса и поверхность волоса (табл. 6.2).

Malassezia furfur

Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare) — широко распространенный дрожжеподобный липофильный гриб, обитающий в норме на коже человека. Чаще встречается на коже с повышенной активностью сальных желез (волосистая часть головы, лоб, грудь, спина, бедра, слуховой проход). Malassezia furfur может поражать поверхностные отделы рогового слоя эпидермиса. Кроме M. furfur выделяют следующие виды: M. globosa, M. obtusa, M. restricta, M. sloffiae, M. sympodialis, M. pechydermatis.

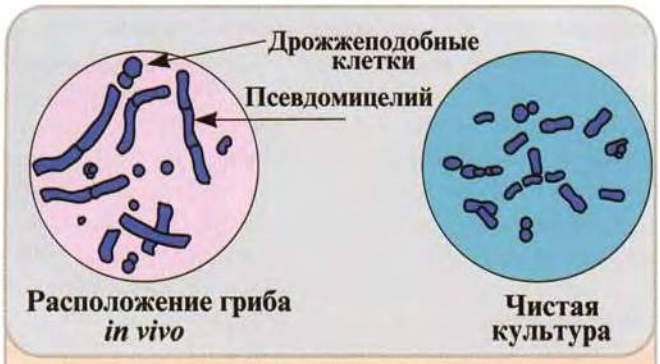


Рис. 6.5. Malassezia furfur

M. furfur вызывает *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 щелочью, выявляются короткие изогнутые гифы и дрожжеподобные почкующиеся клетки («макароны и фрикадельки»). Культивирование проводят на средах, содержащих твин и липидные компоненты. Истинный мицелий отсутствует.

Микробиологическая диагностика. В чешуйках, обработанных 20 % щелочью, выявляются короткие изогнутые гифы и дрожжеподобные почкующиеся клетки. Препараты красят метиленовым синим, по Гомори—Грокотту и др. Культивирование проводят на средах, содержащих твин 80 и липидные компоненты. Можно использовать среду Сабуро с тетрациклином или глюкозо-пептон-дрожжевой агар. После посева в среду добавляют несколько капель стерильного оливкового масла. Рост отмечается через неделю в виде белых сливкообразных колоний, состоящих из овальных, бутылкообразных почкующихся клеток (2 х 6 мкм). Истинный мицелий отсутствует.

Exophiala werneckii

Exophiala werneckii — возбудитель *черного лишая*. Встречается в тропиках.

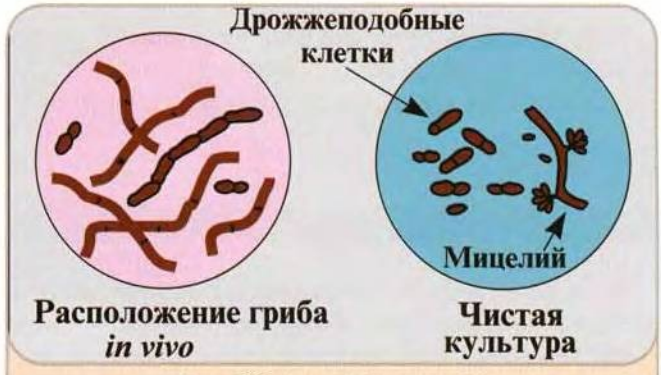


Рис. 6.6. Exophiala werneckii

Exophiala (Phaeoanellomyces) werneckii растет в роговом слое эпидермиса в виде почкующихся клеток и фрагментов коричневых, ветвистых, септированных гиф. На ладонях и подошвах появляются коричневые или черные пятна. Гриб образует меланин, растет на сахарных средах в виде коричневых, черных колоний. Колонии состоят из дрожжеподобных клеток. В старых культурах преобладают мицелиальные формы и конидии.

Микробиологический диагноз. Выявление E. werneckii проводится путем микроскопического изучения мазка из клинического материала, обработанного гидроокисью калия.

Piedraia hortae

Piedraia hortae вызывает поверхностную инфекцию волос — *черную пьедру* (пьедриаз), встречающуюся в тропических регионах Южной Америки и Индонезии. Главным признаком черной пьедры является наличие плотных черных узелков (диаметром 1 мм) на инфицированном волосе. Узелки состоят из темно-бурых септированных, ветвящихся нитей, толщиной 4–8 мкм, и асков.



Рис. 6.7. Piedraia hortae

Колонизация волоса, вплоть до внедрения гриба в кутикулу, происходит в результате полового размножения гриба (телеоморфа). Появляются овальные, крупные, размером до 50 мкм, аски, которые содержат веретенообразные аскоспоры. Культуры, растущие на питательных средах, размножаются бесполым

путем (анаморфа). Колонии мелкие, темно-коричневые, с бархатистыми краями. Они состоят из темно-коричневого мицелия с хламидоспорами.

Микробиологический диагноз. Выявление P. hortae проводится путем *микроскопии* пораженных волос.

Trichosporon beigelii

Trichosporon beigelii (Trichosporon cutaneum-complex) — вызывает инфекцию волос головы, усов, бороды — *белую пьедру (трихоспороз)*. Заболевание чаще встречается в странах с тропическим климатом.



Рис. 6.8. Trichosporon beigelii

T. beigelii — дрожжеподобный гриб образует зеленовато-желтый чехол из твердых узелков вокруг волоса и поражает кутикулу волоса. Септированные гифы гриба, толщиной около 4 мкм, фрагментируются с образованием овальных артроконидий. На питательной среде образуются кремовые и серые морщинистые колонии, состоящие из септированного мицелия, артроконидий, хламидоспор и бластоконидий.

Микробиологический диагноз. Выявление T. beigelii проводится путем *микроскопии* пораженного волоса и по биохимической активности чистой культуры гриба.

Возбудители эпидермофитий (эпидермомикозов, дерматомикозов)

Возбудители *эпидермофитий (эпидермомикозов, дерматофитий, дерматомикозов)* — дерматофиты или дерматомицеты поражают кожу, ногти и волосы, вызывая трихофитию, микроспорию, фавус, эпидермофитию и др.

Около 40 видов дерматофитов вызывают патологические процессы у человека. Они обитают на ороговевших субстратах (кератинофильные грибы). Согласно способам споруляции относятся к 3 родам: Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton. Являются патогенными, высококонтагиозными грибами. Путь передачи — контактный. Возбудитель передается при контакте с больным человеком или животным или при контакте с различными объектами окружающей среды. Различают 3 группы дерматомицетов: антропофильные дерматофиты, передающиеся от человека к человеку; зоофильные дерматофиты, передающиеся от человека человеку; геофильные дерматофиты, обитающие в почве и передающиеся при контакте с ней.

Морфология и физиология дерматофитов. Дерматофиты образуют септированный мицелий с артроконидиями, хламидоспорами, макро- и микроконидиями. Макроконидии различны: у рода Trichophyton — крупные, гладкие, септированные; у рода Microsporum — толстостенные, многоклеточные, веретенообразные и покрыты шипами; у рода Epidermophyton имеется множество гладких дубинкообразных макроконидий. Грибы размножаются бесполым путем (анаморфы). Некоторые из них могут размножаться половым путем (телеоморфы), образуя аски. Растут на среде Сабуро и др. Колонии (в зависимости от вида) разноцветные, мучнистые, зернистые, пушистые.

Микробиологический диагноз. Применяют *микроскопический, микологический (культуральный), аллергический, серологический* и *биологический методы* диагностики. Микроскопируют соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластинки, волосы, обработанные в течение 10–15 мин 10–15 % раствором КОН. Препараты окрашивают метиленовым синим, гематоксилин-эозином, ШИК-реакцией. Можно применять РИФ с помощью флюоресцирующих антител. При микроскопии выявляют нити мицелия, артроконидии, макро- и микроконидии, бластоспоры. Артроконидии рода Trichophyton могут располагатся параллельными цепочками снаружи (эктотрикс) и внутри (эндотрикс) волоса. Артроконидии рода Microsporum располагаются мозаично снаружи волоса. При фавусе внутри волоса обнаруживаются элементы гриба и пузырьки газа.

При *микологическом методе* делают посев на питательные среды — сусло-агар, Сабуро и др. Рост грибов изучается через 1–3 недели культивирования при 25 °С. В *серологическом методе* диагностики определяют антитела в сыворотке крови с помощью РСК, РПГА, РП, РИФ, ИФА. При *аллергологической диагностике* ставят кожно-аллергические пробы с аллергенами из грибов. Биопробу ставят на лабораторных животных (морские свинки, мыши и др.), заражая их в кожу, волосы и когти.



Рис. 6.9. Epidermophyton floccosum

Epidermophyton floccosum

Epidermophyton floccosum вызывает *эпидермофитию паховую (антропоноз)*. Поражается кожа паховых складок, голеней, реже — кожа межпальцевых складок и ногтевые пластинки. Может быстро распространяться контактным путем в спортивных залах и душевых помещениях.

В чешуйках кожи выявляется септированный ветвящийся мицелий, прямоугольные артроспоры, расположенные цепочками (рис. 6.10). В чистой культуре E. floccosum состоит из бесцветных септированных гиф, крупных хламидоспор и тупоконечных макроконидий, расположенных группами (по 2–5 макроконидий) на концах гиф.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum audounii

Microsporum audounii — возбудитель *антропонозной микроспории*. Поражает практически только человека. Микроспория (син. — стригущий лишай) — высококонтагиозное заболевание, в основном детей, вызываемое грибами рода Microsporum. Возбудитель передается от человека к человеку в виде вспышек. Поражаются кожа, волосы, редко ногти.



Рис. 6.10. Microsporum audounii

Вокруг волос образуются муфты или чехлы из мозаично расположенных артроконидий (по типу «эктотрикс»). Чистая культура M. audounii состоит из широкого (4–5 мкм) септированного мицелия, микроконидий, макроконидий, хламидоспор (диаметр около 30 мкм) и артроспор.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum ferrugineum

Microsporum ferrugineum — возбудитель *антропонозной микроспории*. Поражает практически только человека. Микроспория (син. — стригущий лишай) — высококонтагиозное заболевание, в основном детей, вызываемое грибами рода Microsporum. Поражаются кожа, волосы, редко ногти.



Рис. 6.11. Microsporum ferrugineum

Вокруг волос образуются муфты или чехлы из мозаично расположенных артроконидий (по типу «эктотрикс»). Чистая культура состоит из ветвистого септированного мицелия, хламидоспор и артроконидий.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.



Рис. 6.12. Trichophyton tonsurans

Trichophyton tonsurans

Trichophyton tonsurans вызывает *антропонозную (поверхностную) трихофитию* (син. — стригущий лишай). Болеют только люди, чаще дети. Развивается воспаление и шелушение кожи. Волосы головы поражаются по типу «эндотрикс» и надламываются у поверхности кожи (рис. 6.12).

Тканевая форма — эндотрикс (артроконидии, расположены внутри волоса).

Чистая культура T. tonsurans представлена тонким (2–3 мкм) редко септированным мицелием, грушевидными или булавовидными микроконидиями (2 х 6 мкм), артроспорами, хламидоспорами и иногда макроконидиями со многими перегородками.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий. Пораженные участки кожи флюоресцируют под УФ-лампой Вуда.

Trichophyton violaceum

Trichophyton violaceum — вызывает *антропонозную (поверхностную) трихофитию* (син. — стригущий лишай). Болеют только люди, чаще дети. Развивается воспаление и шелушение кожи. Волосы поражаются по типу «эндотрикс» и надламываются у поверхности кожи.

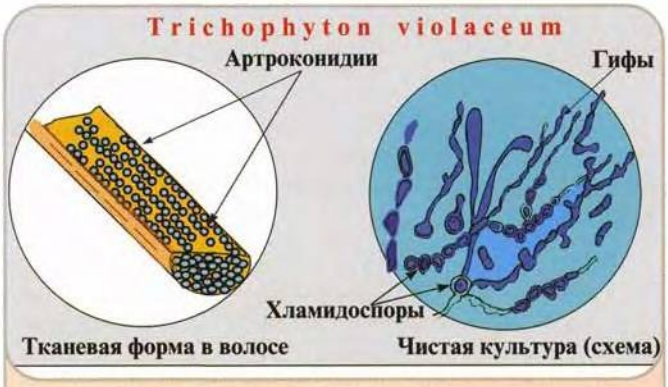


Рис. 6.13. Trichophyton violaceum

Тканевая форма — эндотрикс (артроконидии, расположены внутри волоса).

Чистая культура T. violaceum состоит из тонкого (3–4 мкм), извитого малосептированного мицелия, разнообразных хламидоспор. В старых культурах появляются артроспоры.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Trichophyton interdigitale (Trichophyton mentagrophytes v. interdigitale)

Trichophyton interdigitale — вызывает *эпидермофитию стоп*. Антропоноз. Поражаются ногтевые пластинки (онихомикоз) и кожа стоп (образование пузырьков, трещин, чешуек и эрозий). Волосы не поражаются.

В соскобе ногтевых пластинок и в чешуйках кожи находятся мицелий и артроспоры (артроконидии). Чистая культура T. interdigitale состоит из тонкого септированного, ветвистого мицелия с грушевидными микроконидиями (2–3 мкм), макроконидий (5 х 25 мкм) и артроконидий (рис. 6.14).

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Trichophyton rubrum

Trichophyton rubrum вызывает *руброфитию (рубромикоз)* — распространенный микоз кожи, ногтей и пушковых волос, вызванный красным трихофитоном. Наряду с Epidermophyton floccosum, он наиболее частый возбудитель паховой эпидермофитии и эпидермофитии стоп. Антропо-

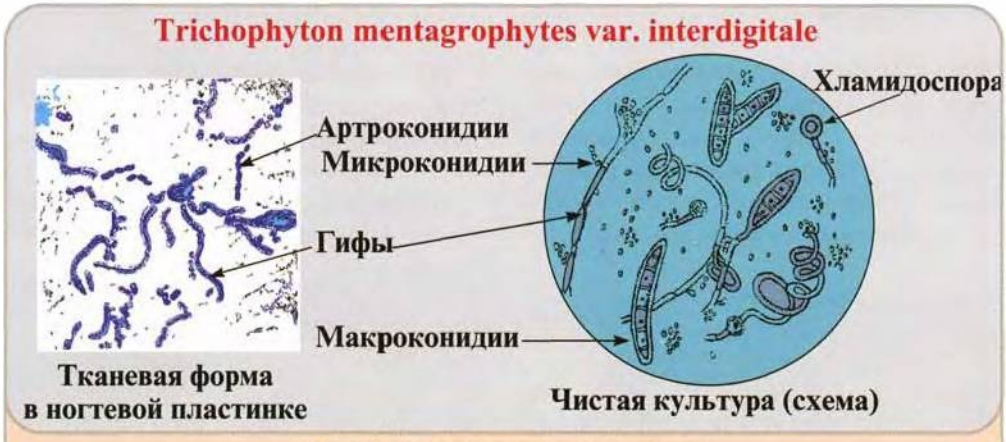


Рис. 6.14. Trichophyton interdigitale

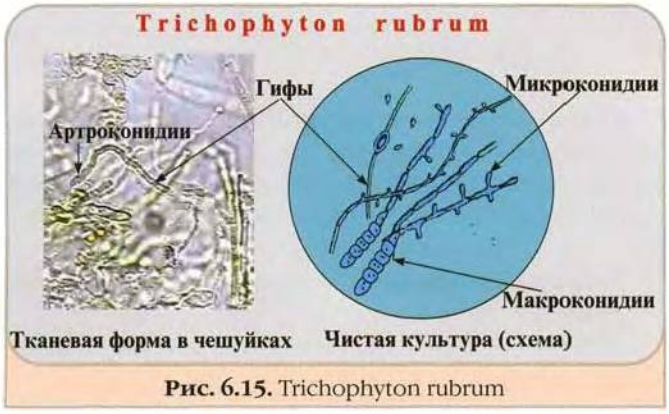


Рис. 6.15. Trichophyton rubrum

ноз. В четко отграниченных очагах поражения кожи появляются мелкие розовые очаги, пузырьки, корочки.

Тканевая форма: в чешуйках выявляются нити ветвящегося септированного мицелия, реже — артроспоры.

В чистой культуре T. rubrum (рис. 6.15) видны септированные, ветвистые нити мицелия скопления булавовидных микроконидий (1,5 х 3 мкм) и удлиненные макроконидии (6 х 50 мкм). При старении культуры гриба появляются хламидоспоры.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Trichophyton schoenleinii

Trichophyton schoenleinii — вызывает *фавус* (син. — парша) — хроническое заболевание, главным образом детей. Антропоноз. Поражаются кожа, волосы и ногти. Характерным является образование желтого цвета скутулы — скопления спор, мицелия, клеток эпидермиса и жира. В чешуйках наблюдается ветвящийся септированный мицелий с артроспорами. Внутри пораженного волоса обнаруживают пузырьки газа и элементы гриба: септированный мицелий, скопления спор (эндотрикс).

В чистой культуре T. schoenleinii (рис. 6.16) представлен септированным мицелием с утолщениями и ветвлениями (канделябры, рога оленя), а также артроспоровым мицелием, хламидоспорами и макроконидиями (8 х 50 мкм).

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.



Рис. 6.16. Trichophyton schoenleinii

Microsporum canis

Microsporum canis — возбудитель *зооантропозной микроспории*. Микроспория (син. — стригущий лишай) — высококонтагиозное заболевание, в основном детей, вызываемое грибами рода Microsporum. Поражаются кожа, волосы, редко ногти. M. canis вызывает заболевание у кошек, собак и человека. Часто бессимптомно находится в шкуре животных.



Рис. 6.17. Microsporum canis

Тканевая форма: вокруг волос образуются муфты или чехлы из мозаично расположенных артроконидий (по типу «эктотрикс»).

Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия, веретенообразных 6–12 клеточных макроконидий (18–125 х 5–25 мкм) с ворсистой оболочкой и округлых хламидоспор.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum gallinae

Microsporum gallinae — поражает гребешки и кожу пернатых (*фавус кур, индюшек*). Заболевают также кошки, собаки, мыши, реже человек.



Рис. 6.18. Microsporum gallinae

Тканевая форма. В волосе располагается по типу «эктотрикс».

Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия, хламидоспор, многочисленных фузиформных изогнутых макроконидий и овальных микроконидий.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Trichophyton verrucosum

Trichophyton verrucosum поражает крупный рогатый скот, телят (*«телячий лишай»*), лошадей, ослов, коз, верблюдов, от которых заражается человек (поражение кожи, волос тела, головы и бороды).

Тканевая форма. В волосе располагается по типу «эктотрикс». Споры располагаются снаружи волоса.

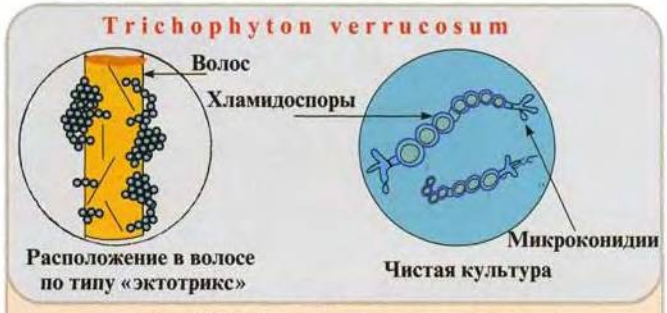


Рис. 6.19. Trichophyton verrucosum

Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия. Образуются каплевидные или удлиненные микроконидии, необычные сферические макроконидии (40 х 5 мкм) в виде нити бус и многочисленные хламидоспоры.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Trichophyton mentagrophytes v. mentagrophytes

Trichophyton mentagrophytes v. mentagrophytes вызывает *зооантропонозную (инфильтративно-нагноительную) трихофитию* (син. — стригущий лишай). Возбудитель передается человеку от мышей, домашних животных.



Рис. 6.20. Trichophyton mentagrophytes

Тканевая форма. В коже развиваются абсцессы, гранулемы. Снаружи волос имеются артроконидии по типу «эктотрикс». Пораженные волосы выпадают.

Чистая культура состоит из тонкого (2 мкм) септированного мицелия, округлых микроконидий (2–4 мкм), хламидоспор и удлиненных макроконидий (8 х 45 мкм).

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum cookei

Microsporum cookei поражает человека, кошек, собак, морских свинок, обезьян.



Рис. 6.21. Microsporum cookei

Тканевая форма. В волосе располагается по типу «эктоэндотрикс».

Чистая культура гриба состоит из септированного ветвистого мицелия, многочисленных фузиформных макроконидий и овальных микроконидий. Редко выявляются хламидоспоры.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum gypseum

Microsporum gypseum поражает кожу и волосы. Обитает в почве и чаще передается лицам, обрабатывающим почву *(болезнь садоводов)*.



Рис. 6.22. Microsporum gypseum

Тканевая форма. В волосе располагается по типу «эктотрикс».

Чистая культура гриба состоит из септированного бесцветного мицелия, многочисленных овоидных бородавчатых, шероховатых макроконидий (30 х 10 мкм) и овальных микроконидий (5 х 2,5 мкм). В старых культурах выявляются хламидоспоры.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Microsporum nanum

Microsporum nanum поражают волосы и кожу людей, реже — животных. Человек заражается при контакте с инфицированными свиньями.



Рис. 6.23. Microsporum nanum

Тканевая форма. В волосе располагается по типу «эктоэндотрикс».

Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия, многочисленных овальных двухкамерных макроконидий с шипами и грушевидных микроконидий.

Микробиологическая диагностика. См. Микробиологический диагноз эпидермофитий.

Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов

Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов распространены в почве, древесине или на отмирающих, гниющих растениях. Внедряясь в местах микротравмы кожи (повреждения занозой, шипом или другими посторонними телами), они вовлекают в процесс глубокие слои дермы, подкожные ткани, мышцы и фасции.

К подкожным микозам относятся споротрихиоз, хромобластомикоз, феогифомикоз и эумикотическая мицетома.

Возбудитель споротрихоза (Sporothrix schenckii)

Sporothrix schenckii вызывает *споротрихоз* (болезнь Шенка) — хроническую болезнь с локальным поражением кожи, подкожной клетчатки и лимфоузлов. Распространен по всему земному шару, но наиболее — в тропиках и субтропиках. Находится в почве, воде, древесине, воздухе и на растениях. Возбудитель попадает в участки микроповреждений кожи контактным путем. При первичной легочной форме возможно попадание его по аэрогенному механизму.

S. schenckii — диморфный гриб. В организме больного он растет в дрожжевой (тканевой) форме, образуя сигарообразные, овальные клетки диаметром 2–6 мкм. Выявляются также

астероидные тела (10–20 мкм). Астероидные тела образованы дрожжеподобными клетками и окружены лучеобразными радиально расположенными структурами.



Рис. 6.24 а, б. Схема строения Sporothrix schenckii *in vivo* и *in vitro*

На питательной среде (глюкозный агар Сабуро, при 18–30 °С) гриб образует складчатые, белые, кремовые или темные колонии, состоящие из тонкого септированного мицелия (мицелиальная форма) со скоплениями овальных конидий в виде «цветов маргаритки». Встречаются также «сидячие» (на гифах) конидии более темного цвета. Конидии (споры) связаны с гифами волосками, отсюда и их название — Sporothrix.

Микробиологическая диагностика. Исследуют выделения язв, кожи, микроабсцессов, свищей, пунктатов лимфатических узлов, биоптаты тканей. Препараты окрашивают гематоксилин-эозином, по Романовскому—Гимзе, Граму—Вейгерту, акридиновым оранжевым. При *микроскопии* мазка 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). В случае интертестикулярного введения морским свинкам взвеси выращенного мицелия происходит его превращение в дрожжевую форму.

В сыворотке крови больных выявляют антитела в РА, РП, ИФА и др.

Возбудители хромобластомикоза

Хромобластомикоз (хромомикоз) — хроническая гранулематозная болезнь с поражением кожи, подкожной клетчатки и нижних конечностей; в тканях развиваются склеротические тельца. Возбудители хромобластомикоза (Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi, Phialophora verrucosa, Cladophialophora carrionii, Exophiala jeanselmei, Rhinosporidium seeberi) являются диморфными грибами. Они относятся (наряду с возбудителями феогифомикозов и мицетомы) к демациевым грибам, характеризующимся коричнево-черным оттенком колоний и клеточных стенок элементов гриба. Темный оттенок обусловлен наличием в них меланинов. Обитают в почве, на растениях, в гнилой древесине. Передаются контактным путем. Больной не заразен для окружающих. Чаще заболевания происходят в тропиках и субтропиках.

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.

Возбудители хромобластомикоза (схема строения)

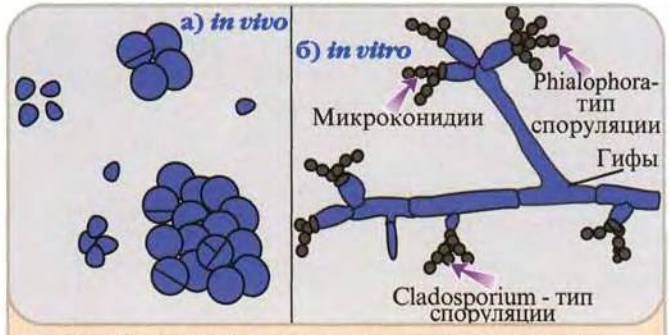


Рис. 6.25 а, б. Fonsecaea compacta *in vivo* и *in vitro*

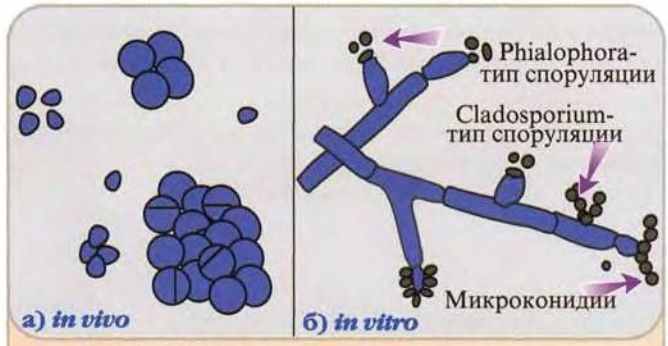


Рис. 6.26 а, б. Fonsecaea pedrosoi *in vivo* и *in vitro*

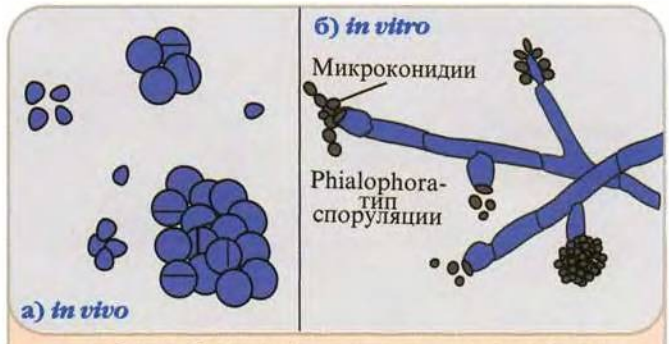


Рис. 6.27 а, б. Phialophora verrucosa *in vivo* и *in vitro*

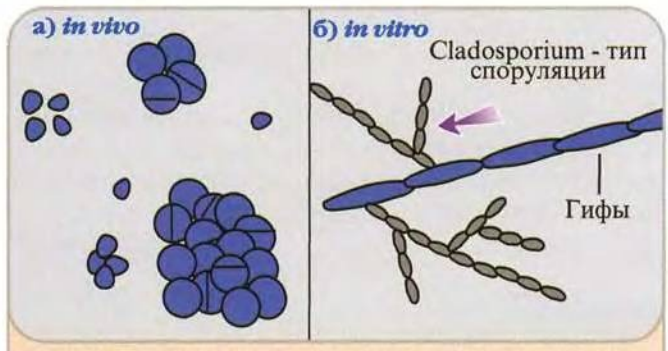


Рис. 6.28 а, б. Cladophialophora carrionii *in vivo* и *in vitro*



Рис. 6.29 а, б. Exophiala jeanselmei *in vivo* и *in vitro*



Рис. 6.30. Rhinosporidium seeberi *in vivo*. *In vitro* не культивируется

Микробиологическая диагностика. В патологическом материале, обработанном 10% раствором КОН, выявляются коричневые округлые клетки возбудителя и его тела (так называемые склероции) с перегородками. Исключение составляет Exophiala jeanselmei, отличающийся образованием септированных гиф, а также Rhinosporidium seeberi*, образующий спорангии и спорангиоспоры.

При культивировании на агаре Сабуро при 20–25 °С возбудители хромобластомикоза образуют медленнорастущие колонии (рост 5–30 дней), состоящие из черного септированного мицелия и разного типа конидий.

Возбудители феогифомикоза

Феогифомикоз(феомикотическая киста) — микоз, вызванный множеством демациевых (коричнево-пигментированных) грибов, образуюших в тканях гифы (мицелий). Этиологические агенты включают различные демациевые гифомицеты**, особенно виды родов Exophiala, Phialophora, Wangiella, Bipolaris, Exserohilum, Cladophialophora, Phaeoannellomyces, Aureobasidium, Cladosporium, Curvularia, Alternaria, Phoma. Феогифомикоз развивается после попадания из почвы демациевых грибов в микроповреждения кожи. Образуется безболезненная осумкованная масса, которая некротизируется и развивается подкожный абсцесс. В тканях, гное обнаруживают коричневые дрожжеподобные клетки, псевдогифы и гифы. Эти грибы могут вызывать оппортунистические инфекции, в т.ч. синусит (например, виды родов Bipolaris, Exserohilum, Curvularia, Alternaria у больных с хроническим аллергическим ринитом или иммуносупрессией), и абсцесс мозга при иммунодефицитах после ингаляции конидий. Чаще поражения мозга вызывает нейротропный гриб Cladophialophora bantiana.

*Rhinosporidium seeberi является возбудителем риноспоридиоза — хронической гранулематозной болезни, сопровождающейся образованием больших полипов и повреждений носа или конъюнктивы (обычно в Индии и Шри-Ланке) — см. Неклассифицированные патогенные грибы.

**Различают также не демациевые грибы — гиалогифомицеты (гиалиновые гифомицеты), образующие мицелий. Они вызывают гиалогифомикоз, этиологическими агентами которого являются различные виды: Acremonium, spp., Beauvtria, spp., Fusarium spp., Paecilomyces spp., Penicillium spp., Scopulariopsis.

Микробиологическая диагностика. В патологическом материале (соскобы кожи, биоптаты тканей, мокрота, цереброспинальная жидкость и др.), обработанном 10% раствором КОН, выявляются коричневые септированные гифы. Делают посевы на питательные среды типа Сабуро-декстрозный агар.

Возбудители мицетомы

Мицетома (мадуромикоз, «мадурская стопа») — хронический гнойно-воспалительный процесс подкожной клетчатки и смежных тканей. Возбудителями мицетомы являются грибы (эумикотическая мицетома) или актиномицеты (актиномицетома) родов Actinomyces, Nocardia, Streptomyces, Actinomadura. Среди грибов встречаются Madurella grisea, Phialophora cryanescens, Exophiala jeanselmei, Pseudallescheria boydii, Acremonium (Cephalosporium) falciforme, Leptosphaeria senegalensis, Curvularia spp. Возбудители мицетомы обитают в почве и на растениях. Передаются контактным путем. Возможна также аэрогенная передача с поражением дыхательных путей. Мицетома чаще встречается в тропиках и субтропиках.

Exophiala jeanselmei — см. выше (хромобластомикоз).

Возбудители мицетомы (схема строения)

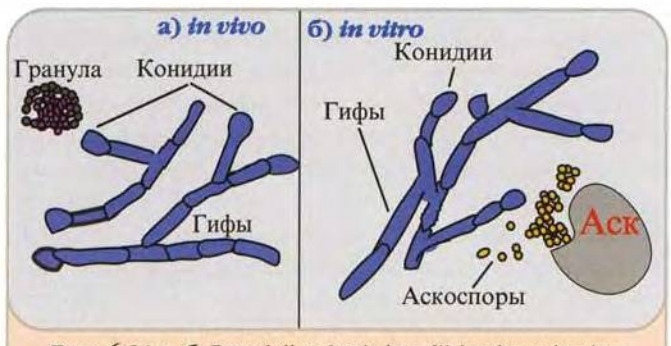


Рис. 6.31 а, б. Pseudallescheria boydii *in vivo* и *in vitro*

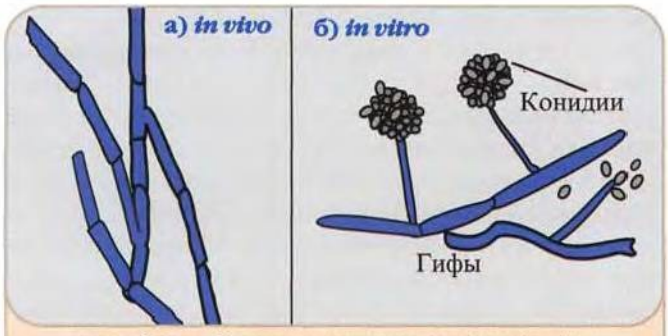


Рис. 6.32 а, б. Acremonium spp. *in vivo* и *in vitro*

Микробиологическая диагностика. В гное, биоптате, обработанных раствором КОН, выявляют характерные разноцветные «зерна» (0,5–2 мкм в диаметре), септированные гифы и хламидоспоры грибов. Гифы Pseudallescheria boydii трудно отличить от грибов рода Aspergillus. При наличии актиномицет видны друзы и ветвящиеся тонкие бактериальные нити. При половой стадии P. boydii образует клейстотеции (100–200 мкм), которые разрываются и высвобождают бледно-коричневые эллиптические аскоспоры.

Возбудители системных, или глубоких, микозов

Возбудители системных (глубоких) микозов распространены в почве, на разлагающихся органических субстратах, иногда в фекалиях птиц. Грибы попадают аэрогенным механизмом. У инфицированных лиц обычно симптомы заболевания отсутствуют; у некоторых больных развиваются поражения легких и системные поражения различных органов и тканей с тяжелыми формами болезни.

Большинство возбудителей — диморфные грибы: в тканях образуют дрожжевую форму; в окружающей среде, на питательных средах при 20–25 °С растут в мицелиальной форме, а при 37 °С — в дрожжевой форме.

Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum вызывает *гистоплазмоз* с поражением ретикулоэндотелиальной системы; образуются гранулемы с поражением легких, носоглотки, гортани, желудочно-кишечного тракта и кожи. Имеет две разновидности: H. capsulatum var. capsulatum и H. capsulatum var. duboisii. Последний менее патогенен. Распространен повсеместно, чаще в тропиках и в некоторых долинах рек умеренного пояса, в США, странах Центральной и Южной Америки. Встречается в почве, особенно при загрязнении экскрементами птиц и летучих мышей; содержится в птичьих гнездах и пещерах, заселенных летучими мышами. Инфицирование происходит при вдыхании пыли со спорами. Больной человек для окружающих не заразен. При работе с культурой гриба используют ламинар с двойной защитой.

H. capsulatum — диморфный гриб: в макрофагах, гистиоцитах, тканях образует дрожжевую форму; на среде Сабуро при 20–25 °С растет в мицелиальной форме, а при 37 °С на кровяных средах — в дрожжевой форме. Несмотря на название капсулы не имеет.



Рис. 6.33 а, б. H. capsulatum *in vivo* и *in vitro*

Тканевая фаза: в тканях появляются округлые маленькие клетки диаметром 2–5 мкм, которые размножаются почкованием с узкого конца клетки. Почки располагаются цепочкой (рис. 6.33).

Чистая культура. Колонии состоят из септированных ветвистых гиф диаметром до 5 мкм. Макроконидии крупные округлой или грушевидной формы (диаметром 8–20 мкм), с шиповидными выступами. Микроконидии — каплевидные, размером 2–6 мкм. Образуются также хламидоспоры (рис. 6.33).

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — гной, мокрота, соскобы из язв, ликвор, моча, аспираты инфильтратов, абсцессов и др. Препараты окрашивают по Граму, Шифф, Гомори—Грокотту, Цилю—Нильсену, Романовскому—Гимзе. Ставят РИФ. При *микроскопии* обнаруживают внутриклеточные (часто в гистиоцитах) и внеклеточные мелкие двухконтурные овальные дрожжеподобные клетки с одной почкой. H. capsulatum растет в виде бело-коричневых пушистых колоний на среде Сабуро, сывороточном или кровяном агаре. При *серологическом методе* определяют антитела в РСК, РИФ, РП. *Кожно-аллергические пробы* ставят с гистоплазмином, полученным из гиф гриба. *Биологическую пробу* проводят путем подкожного или внутрибрюшинного заражения белых мышей мицелиальной (культуральной) взвесью для трансформации гриба в дрожжевую фазу. *Молекулярно-генетический метод.* Ставят ПЦР.

Blastomyces dermatitidis

Blastomyces dermatitidis вызывает *бластомикоз* (североамериканский бластомикоз, болезнь Гилкриста) — хроническое гранулематозное заболевание: висцеральная форма характеризуется развитием инфильтратов и каверн в легких, поражаются кости, печень, селезенка и мочеполовая система; при кожной форме образуются папуло-пустулезные элементы с кровяно-гнойным содержимым. Распространен в

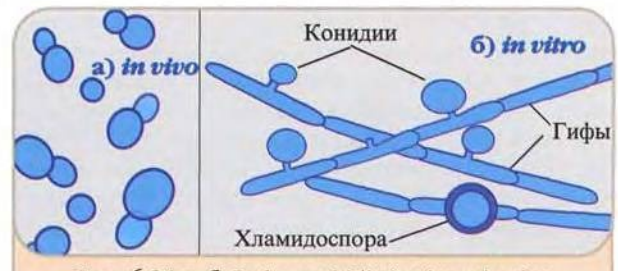


Рис. 6.34 а, б. B. dermatitidis *in vivo* и *in vitro*

почве и на разлагающихся растительных остатках. Инфицирование происходит при вдыхании спор. Заболевание встречается в США, Канаде, Африке, реже — в других странах.

B. dermatitidis — диморфный гриб: в тканях образует дрожжевую форму; на питательных средах при 20–25 °С растет в мицелиальной форме, а при 37 °С — в дрожжевой форме.

Тканевая фаза: в тканях появляются округлые и овальные клетки диаметром 8–15 мкм, имеющие двойную оболочку. Размножаются почкованием. Отпочковывающаяся клетка имеет широкую перетяжку.

Чистая культура. Колонии состоят из септированных бесцветных гиф диаметром 1–3 мкм с обильными боковыми конидиями округлой или грушевидной формы (диаметром 2–10 мкм). При старении культуры образуются хламидоспоры диаметром 7–18 мкм.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — гной, мокрота, биоптат, моча, соскобы из язв и др. Мазки окрашивают гематоксилином и эозином, по Граму—Вейгерту, ШИК-реакцией, акридиновым оранжевым. Ставят РИФ. При *микроскопии* клинического материала обнаруживают крупные дрожжеподобные клетки с толстой двухконтурной оболочкой, образующие по 1 почке. Чистую культуру в виде серовато-желтых с пушком колоний получают при культивировании на среде Сабуро и других средах. *Серологический метод*: определяют антитела в РСК и др. *Кожно-аллергические пробы* ставят с бластомицином — экстрактом из клеток гриба.

Paracoccidioides brasiliensis

Paracoccidioides brasiliensis вызывает *паракокцидиоидоз* (паракокцидиоидомикоз, или южноамериканский бластомикоз) — редко встречающийся микоз с гранулематозным поражением легких, слизистых оболочек, кожи, особенно вокруг лица. Гриб распространен в южной части Мексики и большей части Центральной и Южной Америки. Обитает на гниющих растениях и в почве. Механизм заражения — аэрогенный. Передается при травме слизистых оболочек рта. От человека к человеку не передается.

P. brasiliensis — диморфный гриб: в тканях образует дрожжевую форму; на питательных средах при 20–25 °С растет в мицелиальной форме, а при 37 °С на кровяном агаре — в дрожжевой форме.

Тканевая фаза: в тканях гриб имеет сферическую или овальную форму дрожжевых клеток размером 30–60 мкм. Размножаются почкованием. Отпочковывающаяся клетка имеет широкую перетяжку. Материнская клетка с почками имеет вид «штурвала» (рис. 6.46)

In vitro: на среде Сабуро при 20–25 °С образует септированный мицелий с хламидоспорами и мелкими «сидячими» конидиями. При 37 °С на кровяном агаре образуются дрожжевые клетки размером 40–50 мкм, окруженные мелкими почкующимися клетками с суженным основанием.

Микробиологическая диагностика. Исследуют гной, отделяемое, биоптаты поражений, соскобы кожи и слизистых оболочек. В препаратах, обработанных гидроокисью калия, выявляют дрожжеподобные клетки с тонкой оболочкой и большим количеством почкующихся клеток с суженным основанием. Препараты окрашивают гематоксилин-эозином, по Граму—Вейгерту, по Гомори—Грокотту, акридиновым оранжевым.

Coccidioides immitis

Coccidioides immitis вызывает *кокцидиоидоз* (кокцидиоидомикоз) — неконтагиозный микоз (больной человек для окружающих не опасен) в виде первичной легочной инфекции, гриппоподобного заболевания; иногда развивается узловатая или многоформенная эритема, поражения кожи, костей, суставов и внутренних органов. В легких образуются тонкостенные каверны, которые после рубцевания сопровождают хронический процесс. C. immitis встречается в почве засушливых районов юго-запада США и Латинской Америки. Инфицирование происходит при вдыхании артроспор (артроконидий).

C. immitis — диморфный гриб, имеющий: мицелиальную фазу, заразную для человека и тканевую, или сферулярную фазу, незаразную для человека.

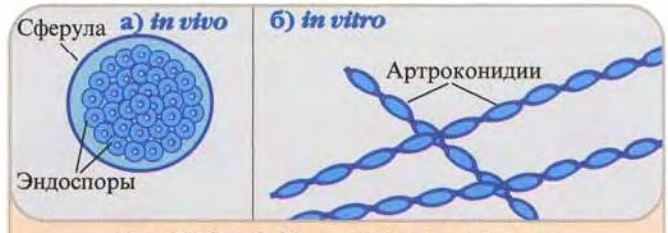


Рис. 6.36 а, б. C. immitis in vivo и in vitro

Чистая культура. Колонии, выращенные при 25°С, состоят из септированных тонких бесцветных гиф и артроспор (мицелиальная фаза).

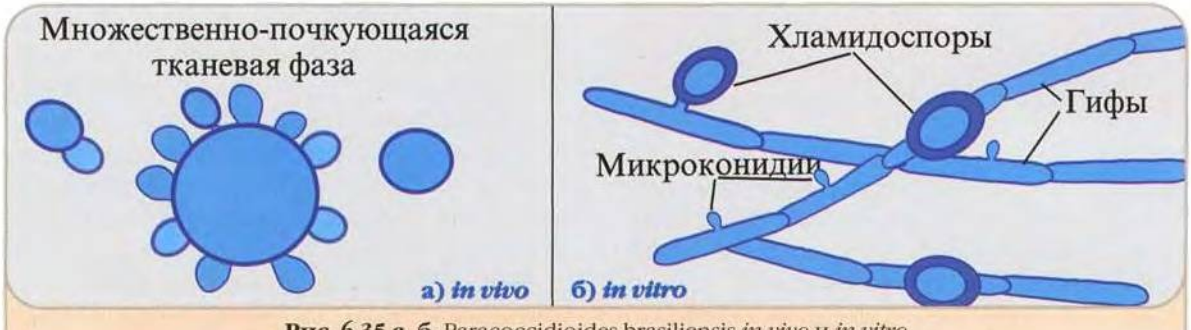


Рис. 6.35 а, б. Paracoccidioides brasiliensis *in vivo* и *in vitro*

Тканевая фаза: в мокроте, органах появляются сферулы (12–200 мкм в диаметре), содержащие эндоспоры (2–5 мкм в диаметре). Эндоспоры выходят из сферул, растут и превращаются снова в сферулы (рис. 6.36).

Микробиологическая диагностика. C. immitis — наиболее вирулентный гриб, поэтому работу с ним проводят в специализированных лабораториях. Материал для исследований — гной, мокрота, кровь, ликвор, моча и др. При *микроскопии* клинического материала обнаруживают характерные сферулы и эндоспоры. Применяют окраску гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Райту, по Граму—Вейгерту, ШИК-реакцию. Чистую культуру в виде сероватых пушистых колоний получают через неделю роста при 25 °С на среде Сабуро, обычных средах. Колонии состоят из гиф и артроспор (мицелиальная фаза). *Серологический метод*: определяют антитела в РП, РСК. *Кожно-аллергические пробы* с кокцидиоидным аллергеном, полученным из мицелиальной фазы, и с сферулином, полученным из тканевой фазы. *Биологическая проба*: интратестикулярное заражение белых мышей мицелиальной (культуральной) взвесью для трансформации гриба в типичные сферулы.

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans вызывает редкий микоз — *криптококкоз*; поражает легкие, ЦНС и кожу. Обитает в почве, выделен из фруктов, молока, масла, овощей, травы, воздуха; содержится в помете голубей и других птиц. Различают два варианта: C. neoformans var. neoformans и C. neoformans var. gatti. Спорадические случаи вызваны C. albidus и C. laurentii. Инфицирование происходит воздушно-пылевым путем, иногда через поврежденную кожу или алиментарным путем. Иногда заражение C. neoformans var. gatti происходит при тесном контакте с эвкалиптом. Заболевания встречаются в США, Южной Америке, реже — в других странах.

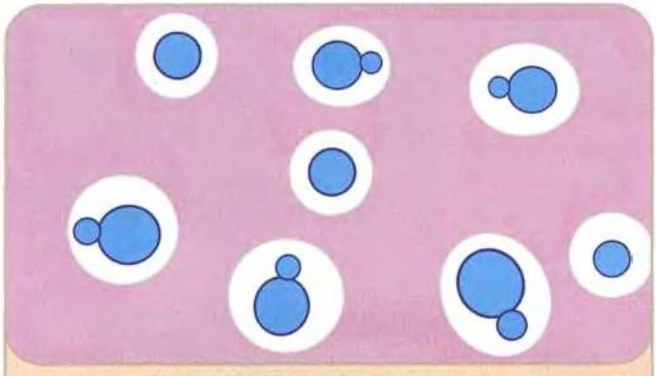


Рис. 6.37. C. neoformans в ткани

Тканевая фаза: в макрофагах, тканях появляется округлая клетка диаметром 3–25 мкм, с одной маленькой почкой. Имеется большая полисахаридная капсула в виде светлого ореола. Иногда выявляется редуцированный мицелий.

Чистая культура. При культивировании на питательных средах образуются округлые или овальные дрожжевые клетки (диаметр 4–8 мкм) с полисахаридной капсулой. Размножение — почкованием. Почка имеет узкое основание. C. neoformans может также иметь пседомицелий и истинный мицелий. Совершенная форма C. neoformans, называемая Filobasidiella neoformans, образует гифы, на которых имеется много боковых и концевых базидий с базидиоспорами.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — гной, ликвор, мокрота, соскобы из язв, моча и др. Препараты окрашивают по Граму, Граму—Вейгерту, Романовскому—Гимзе, ШИК-реакцией, акридиновым оранжевым. Признаком криптококкового менингита являются почкующиеся дрожжевые клетки с капсулой, обнаруживаемые при *микроскопии* осадка ликвора, смешанного с каплей индийской туши. C. neoformans при 37 °С на среде Сабуро образует выпуклые, блестящие, сметанообразные колонии. При *серологическом методе* определяют антигены или антитела в реакции латекс-агглютинации. *Биологическую пробу* проводят путем внутривенного или интрацеребрального заражения лабораторных животных.

Возбудители оппортунистических микозов

Возбудители оппортунистических микозов — условно-патогенные грибы родов Aspergillus, Mucor, Penicillium, Fusarium, Candida и др. Они вызывают заболевания на фоне ослабленного иммунитета, у лиц с трансплантатами, при нерациональной длительной антибиотикотерапии, гормонотерапии, использовании инвазивных методов исследования.

Грибы находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях; некоторые входят в состав факультативной микрофлоры человека (напр., грибы рода Candida).

Кандиды (род Candida)

Candida — род грибов, вызывающих *кандидоз* слизистых оболочек, кожи, ногтей и внутренних органов. Кандиды обитают в почве, на растениях, плодах, являются частью нормальной микрофлоры млекопитающих и человека. Виды рода Candida, являющиеся частью нормальной микрофлоры, 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.

Род Candida содержит около 200 видов. Объединяет ряд несовершенных дрожжеподобных и совершенных дрожжевых грибов. 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. lusitaniae, C. norvegensis, C. parapsilosis, C. pulherrima, C. ugosa, C. utilis, C. iswanathii, C. zeylanoides и C. glabrata (прежнее название Torulopsis glabrata). Ведущее значение в развитии кандидоза имеют C. albicans и C. tropicalis.

Для C. albicans характерно наличие бластоспор (почек) — почкующихся клеток и хламидоспор — толстостенных двухконтурных, крупных овальных спор (см. рис. 6.4). По последней но-



Рис. 6.38. Для C. albicans характерно образование «ростковой трубки» из бластоспоры (почки) при помещении их в сыворотку

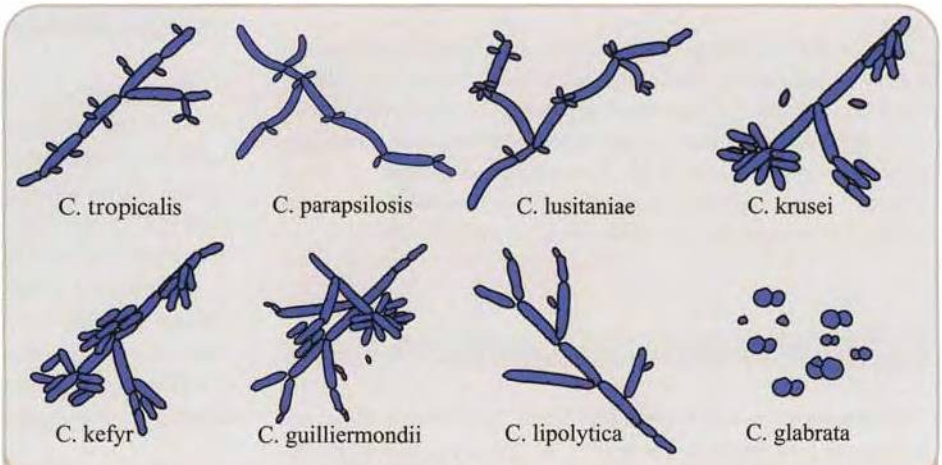


Рис. 6.39. Грибы рода Candida (представлены овальными почкующимися дрожжевыми клетками, псевдогифами и септированными гифами)

менклатуре к виду C. albicans относят подвиды C. albicans var. albicans, C. albicans var. stellatoidea, C. albicans var. tropicalis (рис. 6.38 и 6.39).

Микробиологическая диагностика. При кандидозе в мазках из клинического материала выявляют псевдомицелий (клетки соединены перетяжками), мицелий с перегородками и почкующиеся бластоспоры. Посевы клинического материала проводят на агар Сабуро, сусло-агар и др. Колонии C. albicans — беловато-кремовые, выпуклые, круглые. Выросшие грибы дифференцируют по морфологическим, биохимическим и физиологическим свойствам. Виды кандид отличаются при росте на глюкозо-картофельном агаре по типу филаментации: расположению гломерул — скоплений мелких округлых дрожжеподобных клеток вокруг псевдомицелия. Для бластоспор C. albicans характерно образование ростковых трубок (см. рис. 6.38) при культивировании на жидких средах с сывороткой или плазмой (2–3 часа 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 по модифицированной окраске по Цилю—Нельсену; 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 ПЦР, *серологическую диагностику* (реакция агглютинации, РСК, РП, ИФА) и ставить *кожно-аллергическую пробу* с кандида-аллергеном.

Мукор (род Mucor)

Mucor — род условно-патогенных грибов. Представители рода относятся к низшим грибам (фикомицетам) с несептированными гифами, к типу зигомицетов. Широко распространены в почве, воздухе, пище, на гниющих растениях, плодах. Вызывают *зигомикоз (фикомикоз)* у иммунодефицитных лиц (инвазивный легочный зигомикоз, поражение желудочно-кишечного тракта, кожи, мозга и других органов). Споры грибов проникают в организм аэрогенным механизмом или при контакте с травмированными тканями желудочно-кишечного тракта (алиментарным путем) и кожи (контактным путем).

Гифы гриба ветвятся и не имеют перегородок. Размножение бесполое с образованием спорангиоспор и половое с образованием зигоспор. Спорангиоспоры содержатся в округлых спорангиях, которые отходят от спороносящей гифы — спорангиеносца (см. рис. 6.1). Зигоспоры формируются при половом процессе в результате слияния двух клеток, не дифференцированных на гаметы.

Микробиологическая диагностика. Исследуют кожу, подкожную клетчатку, полипы, отделяемое пазух носа, содержимое абсцесса мозга, соскобы со слизистых оболочек, кал, биоптаты тканей. В клиническом материале выявляют широкие неравномерной толщины несептированные гифы. На питательных средах образуются серые, черно-серые, коричневые колонии. *Серологический метод*: антитела выявляют в ИФА, РП.

Ризопус (род Rhizopus)

Rhizopus — род условно-патогенных грибов. Представители рода относятся к типу зигомицетов (к низшим грибам — фикомицетам), гифы которых не септированы. Зигомицеты включают грибы родов Mucor, Rhizopus, Absidia, Rhizomucor, Basidiobolus, Conidiobolus. Широко распространены в почве, воздухе, пище, на гниющих растениях, плодах. Вызывают *зигомикоз (фикомикоз)* у иммунодефицитных лиц (инвазивный легочный зигомикоз, поражение желудочно-кишечного тракта, кожи, мозга и других органов). Споры грибов проникают в организм аэрогенным механизмом или при контакте с травмированными тканями ЖКТ (алиментарным путем) и кожи (контактным путем).

Грибы рода Rhizopus имеют дугообразно изогнутые гифы - «усы», или столоны. Мицелий прикрепляется к субстрату ризоидами — специальными ответвлениями. В спорангиях образуются спорангиоспоры (см. рис. 6.2). При половом процессе образуют зигоспоры (см. также Mucor).

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — кожа, полипы, отделяемое пазух носа, содержимое абсцесса мозга, соскобы со слизистых оболочек, кал, биоптаты тканей. При *микроскопии* мазков выявляют широкие неравномерной толщины несептированные гифы. *Культуральный метод:* на питательных средах образуются серые, черно-серые, коричневые колонии. *Серологический метод*: антитела выявляют в ИФА, РП.

Аспергиллы (род Aspergillus)

Аспергиллы — грибы рода Aspergillus. Находятся в почве, воде, воздухе и на гниющих растениях. Из 200 изученных видов аспергилл 20 видов (A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, A. nidulans и др.) являются наиболее частыми возбудителями. При снижении иммунитета они вызывают *аспергиллез*: 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. Передаются при ингаляции конидий, реже — контактным путем. Попадают в легкие при работе с заплесневелыми бумагами, пылью («болезнь старьевщиков, мусорщиков»), а также при инвазивных методах лечения и обследования больных (пункция, бронхоскопия, катетеризация).



Рис. 6.40. Препарат Aspergillus niger

Аспергиллы имеют септированный, ветвящийся мицелий. Размножаются в основном бесполым путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цветов. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток — стеригм (метул, фиалид), находящихся на вздутии спороносущей гифы (конидиеносца). В пораженной ткани обнаруживается септированный мицелий. Строгие аэробы. На среде Сабуро, сусле-агаре при температуре 24 °С вырастают белые пушистые колонии с последующей дополнительной окраской.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — кожа, ногти, роговица, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода, мокрота, гной, кал, биоптаты тканей. *Микроскопический метод*: 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 надавливания покровным стеклом микроскопируют. Возможно культивирование возбудителя на питательных средах. Можно ставить *кожно-аллергическую пробу*, ПЦР, *серологические реакции* (РП, ИФА и др.).

Пенициллы (род Penicillium)

Пенициллы — септированные плесневые грибы рода Penicillium. Вызывают *пенициллиоз* у пациентов с ослабленным иммунитетом. Пенициллы широко распространены в почве, воздухе, на складах для овощей и фруктов, на гниющих растениях. Заражение происходит аэрогенным механизмом при вдыхании пыли, содержащей элементы гриба.

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 (см. рис. 6.4), несущих цепочки округлых конидий зеленого, желто-коричневого, розового или фиолетового цвета.



Рис. 6.41. Препарат P. citrinum



Рис. 6.42. Препарат P. chrysogenum (ранее P. notatum)

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований — кожа, ногти, роговица, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода, мокрота, гной, кал, биоптаты тканей. В препаратах (окраска гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимзе и др.) выявляют длинные ветвящиеся септированные гифы и крупные округлые конидии. Возможно применение ПЦР.

Фузарии (род Fusarium)

Фузарии — септированные плесневые грибы рода Fusarium. Вызывают *фузариоз* у пациентов с ослабленным иммунитетом; поражают кожу, ногти, роговицу и другие ткани (F. moniliforme, F. dimerum, F. solani, F. oxysporum, F. anthopilum, F. chlamydosporum). Грибы широко распространены, особенно на растениях.



Рис. 6.43. Грибы рода Fusarium

При пониженных температурах на злаках развивается психрофильный гриб F. sporotrichioides (F. sporotrichiella), продуцирующий микотоксин. Употребление в пищу таких злаков, перезимовавших под снегом, вызывало микотоксикоз (алиментарно-токсическую алейкию). Микотоксикозы вызывались также при употреблении изделий из зерна, пораженного F. graminearum: происходило поражение ЦНС с нарушением координации движений (отравление «пьяным хлебом»).

Грибы рода Fusarium растут на среде Чапека в виде пушистых колоний. Они образуют хорошо развитый септированный мицелий белого, розового или красного цвета. Имеются микро-, макроконидии и хламидоспоры. Макроконидии — многоклеточные, веретеновидно-серповидные. Микроконидии — овальные, грушевидные.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования: ногти, кожа, подкожная клетчатка, роговица, кровь, кончик постоянного катетера, рвотные массы, кал, биоптаты тканей. Диагностика основана на выделении грибов и определении их токсинов. Применяют РИФ. На питательных средах растут пушистые или ватообразные колонии белого цвета, которые по мере старения приобретают цветные оттенки (сиренево-синего, розово-красного, желтого или зеленого цвета). Грибы образуют мицелий, микро- и макроконидии. Старые культуры могут образовывать хламидоспоры. Иногда ставят ПЦР.

Пневмоцисты (Pneumocystis carinii)

Пневмоцисты — условно-патогенные грибы с внеклеточным циклом развития. Однако по морфологическим и другим свойствам они ближе к простейшим. Pneumocystis carinii вызывает *пневмоцистоз* (син. — пневмоцистная пневмония), характеризующийся развитием пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом (недоношенность, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция). Пневмоцистная пневмония не зооноз; возбудитель (Pneumocystis carinii hominis) передается от человека к человеку главным образом воздушно-капельным путем. Другие пневмоцисты выделяются от животных (мышей, крыс, кроликов, собак, коров, свиней, голубей).

Цикл развития пневмоцист включает образование трофозоитов, предцист, цист и внутрицистных телец. Трофозоиты — клетки, покрытые пелликулой, имеют овальную или амебоидную форму, размер 1,5–5 мкм. Они с помощью выростов пелликулы прикрепляются к эпителию альвеол (внеклеточный паразит). Трофозоит округляется, приобретает клеточную стенку, превращаясь в предцисту и в цисту. Циста — размером 4–8 мкм, имеет толстую, трехслойную, стенку, которая интенсивно красится на полисахариды. Внутри цисты образуется 6–8 дочерних внутрицистных тел (спорозоитов), которые имеют 1–2 мкм в диаметре, мелкое ядро и окружены двухслойной оболочкой. После выхода из цисты они превращаются во внеклеточные трофозоиты.

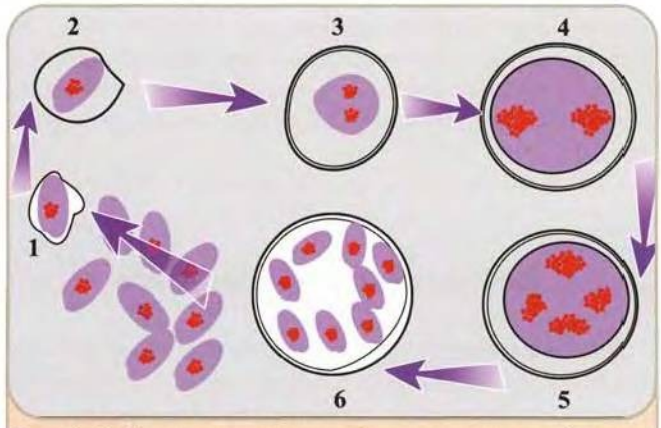


Рис. 6.44. Схема жизненного цикла пневмоцист: образование трофозоитов, предцист, цист и внутрицистных телец. *1–2* — трофозоиты амебоидной формы; *3–5* — стадии мейоза и митоза; *6* — циста, содержащая 8 внутрицистных телец

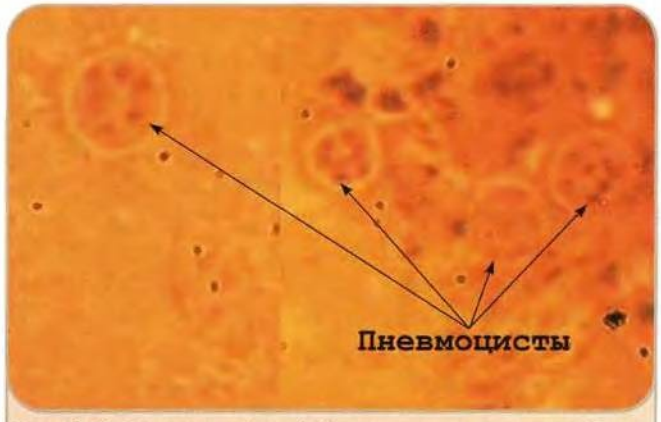


Рис. 6.45. Pneumocystis carinii в препарате из легких. Окраска по Романовскому—Гимзе (препарат Н. В. Каражас)

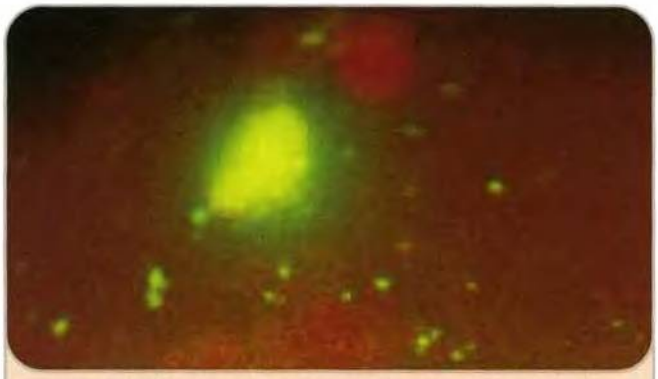


Рис. 6.46. Pneumocystis carinii в ткани из легких. Иммунофлюоресценция — РИФ

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. Обнаружение IgM-антител или нарастание уровня IgG-антител в парных сыворотках свидетельствует об острой пневмоцистной инфекции. Ставят ПЦР.

Возбудители микотоксикозов

Микотоксикозы — пищевые отравления человека и животных, вызываемые микотоксинами грибов, образующимися при их росте на пищевых продуктах и пищевом сырье.

Микотоксины продуцируются многими фитопатогенными и сапрофитными грибами, широко распространенными в почве. Продуцируемые ими микотоксины накапливаются в сельскохозяйственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях сбора, хранения и обработки.

Фузариотоксикозы (споротрихиеллотоксикоз, фузариограминеаротоксикоз, фузарионивалетоксикоз) — распространенные алиментарные микотоксикозы людей и животных. Возбудителями являются несовершенные грибы рода Fusarium, продуцирующие токсины группы трихоцетенов, и др.

Споротрихиеллотоксикоз (алиментарно-токсическая алейкия) — тяжелое заболевание, связанное с действием микотоксинов гриба Fusarium sporotrichioides (ранее Fusarium sporotrichiella var. sporotrichioides, Fusarium tricinctum). Гриб развивается на зерновых культурах, перезимовавших под снегом, или при позднем сборе урожая зерновых. Отравления могут вызывать и другие разновидности гриба.

Фузариограминеаротоксикоз (синдром «пьяного хлеба») — заболевание, возникающее в результате употребления выпеченных изделий из зерна, пораженного Fusarium graminearum. Этот гриб продуцирует токсические вещества, относящиеся к азотсодержащим глюкозидам, холинам и алкалоидам, которые воздействуют на ЦНС. При этом возникают слабость, скованность походки, резкие головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе. Возможны анемия и психические расстройства. Другой микотоксин F. graminearum — зеараленон — при употреблении кормов (кукурузы, ячменя), загрязненных грибами, вызывает у свиней и крупного рогатого скота вульвовагиниты, аборты, бесплодие.

Фузарионивалетоксикоз возникает при употреблении продуктов питания из пшеницы, ячменя и риса, зараженных «красной плесенью» — грибами рода Fusarium (F. graminearum, F. nivale, F. avenaceum). Эти грибы продуцируют микотоксины — ниваленон, фузаренон X, относящиеся к группе трихотеценов типа Б. Отравление сопровождается рвотой, диареей, головной болью, конвульсиями.

Сердечная форма ***синдрома бери-бери*** — заболевание, известное с 1700 г. в Японии, возникающее в результате употребления в пищу желтоокрашенного («желтушного») риса, сорго, зараженных Penicillium citreoviridae, P. islandicum. Микотоксин цитреовиридин поражает центральную нервную и сердечно-сосудистую системы; вызывает нисходящие параличи. P. islandicum продуцирует исландитоксин, поражающий печень.

Другие грибы — Penicillium patulum, P. expansum, P. urticae, Aspergillus elevatus, A. terreus, будучи распространены в ячменном солоде, проросшей пшенице и гнилых яблоках (сидр), вызывают нейротоксикоз, отек легких, рвоту, дерматит. Действующим началом при этом является микотоксин патулин.

Эрготизм (от франц. *ergol* — рожки) — заболевание, развивающееся при употреблении злаковых (чаще рожь), пораженных рожками спорыньи — Claviceps purpurea и Claviceps paspalum. Рожки спорыньи — это склероции грибов, похожие на семена злаков. Однако они крупнее и темнее зерен растений; имеют удлиненную и искривленную, в виде рожка, форму. Микотоксины спорыньи являются алкалоидами лизергиновой кислоты, клавиновыми алкалоидами (нейротоксическое действие). Поражаются люди и животные. Токсины грибов переходят в молоко животных. Различают 3 формы эрготизма: конвульсивную (токсические судороги мышц, чаще сгибателей — срок около месяца); гангренозную (через 10–20 дней на фоне отравления появляются некротические изменения периферических частей конечностей с сильными болями) и смешанную формы.

Афлатоксикозы — заболевания, возникающие при употреблении продуктов питания, которые содержат токсины-метаболиты, так называемые афлатоксины, продуцируемые аспергиллами (A. flavus, A. parasiticus). Название «афлатоксины» образовано от слов A(spergillus) fla(vus) toxins. Действующее начало — афлатоксины B1, B2, B2a, G1, G2, G2a, M1, M2, которые широко распространены в растительных продуктах питания, главным образом в зерновых. Они обнаружены также в арахисе, моркови, фасоли, какао, мясе, молоке, сыре; возможно накопление афлатоксинов в продуктах животного происхождения. Афлатоксины не разрушаются при термической обработке. 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 A, B, C (A. ochraceus), патулин (A. terreus, A. niveus, A. candidum), глиотоксин (A. giganteus, A. fumigatus), стеригматоцистин (A. versicolor, A. nidulans), треморген (A. elavatus, A. flavus, A. candidum) цитохалазины (A. elavatus), цитринин (A. terreus, A. niveus, A. candidum).

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.

Микробиологическая диагностика. Основана на выявлении в исследуемом материале грибов или микотоксинов. Применяют *хроматографию, спектрофотометрию* и *биопробы* на куриных эмбрионах, культурах клеток, утятах, крысятах, голубях и некоторых микроорганизмах.

Неклассифицированные патогенные грибы

Loboa loboi

Loboa loboi (Glenosporella lobo, Parococcidioides lobo, Blastomyces loboi) вызывает *лобомикоз* (болезнь Лобо, келоидный бластомикоз, амазонский бластомикоз) — хроническое воспаление кожи с образованием келоидоподобных рубцов, а так же большого количества гистиоцитов и гигантских клеток. В 1999 г. было предложено новое название гриба Lacazia loboi. Заболевание встречается в Бразилии и в других регионах бассейна Амазонки. Источник — водоемы. От человека к человеку возбудитель не передается. Внедрению гриба способствует травма кожи. Отмечено несколько случаев в Европе у лиц, контактировавших с атлантическими дельфинами.

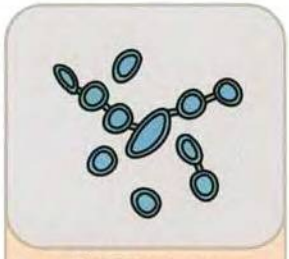


Рис. 6.47. L. loboi *in vivo*

L. loboi — диморфный гриб. Морфологически близок к Blastomyces dermatitidis. В ткани выявляются овальные клетки диаметром 8–16 мкм, имеющие двухконтурную оболочку и 1–2 дочерние почки. Культуральная фаза гифальная. Она плохо изучена из-за трудности культивирования.

Микробиологическая диагностика. В препаратах кожи (окраска гематоксилином и эозином, по Гомори—Грокотту и др.) выявляют дрожжеподобные клетки. Используют также посев на питательные среды.

Rhinosporidium seeberi

Rhinosporidium seeberi вызывает *риноспоридиоз* — хроническое гранулематозное поражение слизистых оболочек носа, рта, носоглотки, глаз, прямой кишки, наружных половых органов. Болеют люди, лошади, крупный рогатый скот, главным образом в странах с теплым климатом.

В препаратах из комочков папилломатозных разрастаний обнаруживают крупные (диаметром 200–300 мкм) сферулы, наполненные многочисленными спорами (диаметр 6–10 мкм). Увеличенные сферулы лопаются с освобождением спор (см. рис. 6.30). На питательных средах возбудитель не растет.

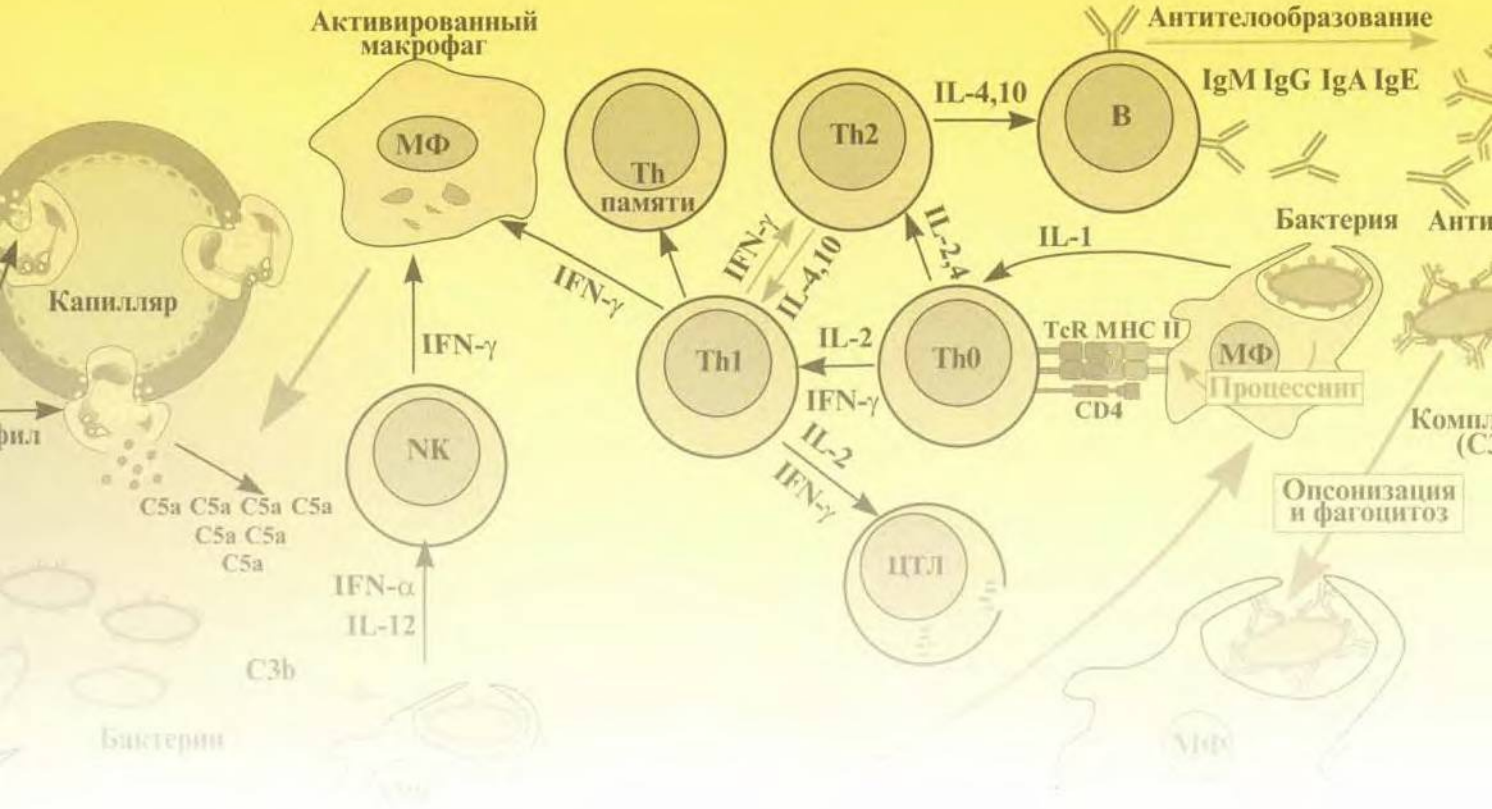
Микробиологическая диагностика. В тканях обнаруживают сферулы гриба. Применяют окраску гематоксилином и эозином, по Граму—Вейгерту, Гомори—Грокотту, акридиновым оранжевым, ШИК-реакцию.

А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов, С.А. Быков

Часть 2

Глава 7

ИММУНОЛОГИЯ
И
АЛЛЕРГОЛОГИЯ



Структура иммунологии и иммунитет

Иммунология — наука, изучающая механизмы и способы защиты организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

Иммунология решает многие важные проблемы в биологии и медицине, о чем свидетельствуют ее структура и направления исследований. Она делится на общую и частную.

Общая иммунология изучает иммунитет на молекулярном, клеточном уровнях: генетику, физиологию и эволюцию иммунитета, а также механизмы управления иммунными процессами (иммуногенетика).

Частная иммунология в соответствии с объектом изучения делится на аллергологию, иммунопатологию, вакцинологию (вакцинопрофилактику), онкоиммунологию, трансплантационную иммунологию, иммунологию репродукции, иммунобиотехнологию, иммунокардиологию, иммунофармакологию. Выделяют также клиническую иммунологию и экологическую иммунологию.

Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — защита организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) экзогенного или эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий. Выделяют естественный (неспецифический, врожденный) и приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет (табл. 7.1).

Органы, ткани и клетки иммунной системы

Различают центральные и периферические органы иммунной системы, в которых развиваются, созревают и дифференцируются клетки иммунной системы.

Центральные органы иммунной системы — **костный мозг** и **тимус**. В них из стволовых кроветворных клеток лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные (от англ. *naive*) или девственные (от англ. *virgine*) лимфоциты.

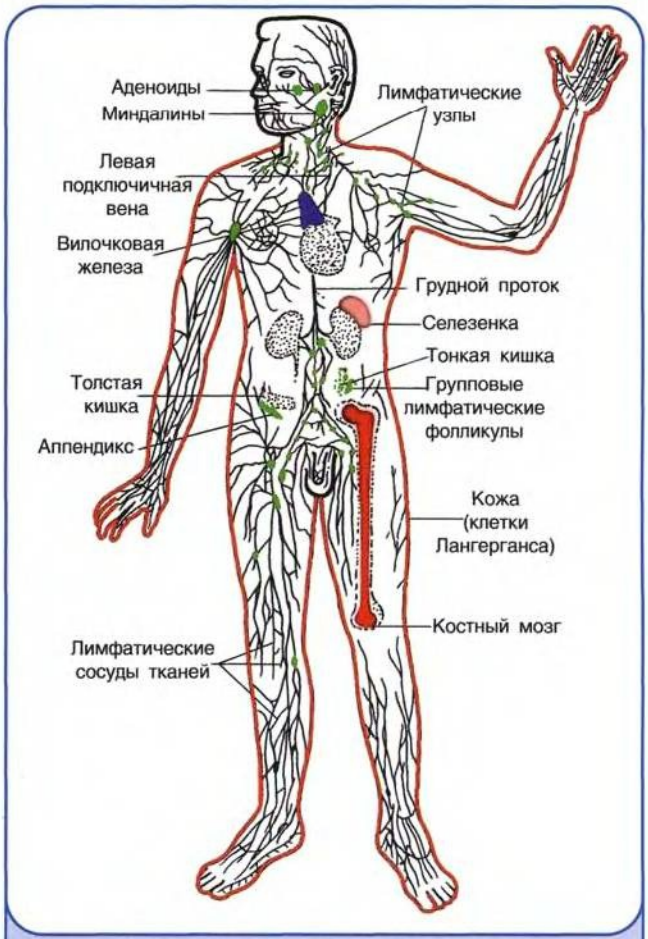


Рис. 7.1. Иммунная система человека

Таблица 7.1. Факторы естественного и приобретенного иммунитета

Естественный иммунитет (неспецифическая резистентность)	Приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет и формы иммунного реагирования
— Кожа и слизистые оболочки: сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, пищеварительные ферменты — Гуморальные и клеточные факторы защиты: лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплемент, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные антитела, фагоциты (неспецифический фагоцитоз), NK-клетки, нормальная микрофлора тела	— Клеточные и гуморальные факторы защиты: В-лимфоциты, Т-хелперы (Th1, Th2), цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), иммунный фагоцитоз, антитела (иммуноглобулины) — Формы иммунного реагирования: 1. Антителообразование 2. Иммунный фагоцитоз 3. Киллерная функция лимфоцитов 4. Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ) 5. Иммунологическая память 6. Иммунологическая толерантность

Кроветворный костный мозг — место рождения всех клеток иммунной системы и созревания В-лимфоцитов (В-лимфопоэз). Тимус (вилочковая железа) отвечает за развитие Т-лимфоцитов: Т-лимфопоэз (реаранжировка, т. е. перестройка, генов TcR, экспрессия рецепторов, и т. д.). В тимусе отбираются Т-лимфоциты (CD4 и CD8) и уничтожаются высокоавидные к собственным антигенам клетки (рис. 7.2). Гормоны тимуса завершают функциональное созревание Т-лимфоцитов, повышают секрецию ими цитокинов.

Периферические лимфоидные органы и ткани (лимфатические узлы, лимфоидные структуры глоточного кольца, лимфатические протоки и селезенка) — территория взаимодействия зрелых неиммунных лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками (АПК) и последующей антигензависимой дифференцировки (иммуногенеза) лимфоцитов. В эту группу входят: лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (Skin-Associated Lymphoid Tissue — SALT); лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue — MALT) желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов (солитарные фолликулы, миндалины, пейеровы бляшки и др.). Пейеровы бляшки (групповые лимфатические фолликулы) — лимфоидные образования стенки тонкой кишки. Антигены проникают из просвета кишки в пейеровы бляшки через эпителиальные клетки (М-клетки).

Антигены

Антиген — генетически чужеродное вещество (белок, полисахарид, липополисахарид, липопротеин, нуклеопротеин) с характерными химическими группировками, которое может вызывать в организме антителообразование и другие формы иммунного ответа, а также взаимодействовать с антителами и антигенраспознающими клетками.

Антиген содержит несколько различных или повторяющихся эпитопов (рис. 7.3). Эпитоп (антигенная детерминанта) — отличительная часть молекулы антигена, обусловливающая специфичность антител и эффекторных Т-лимфоцитов при иммунном ответе. Эпитоп комплементарен активному центру

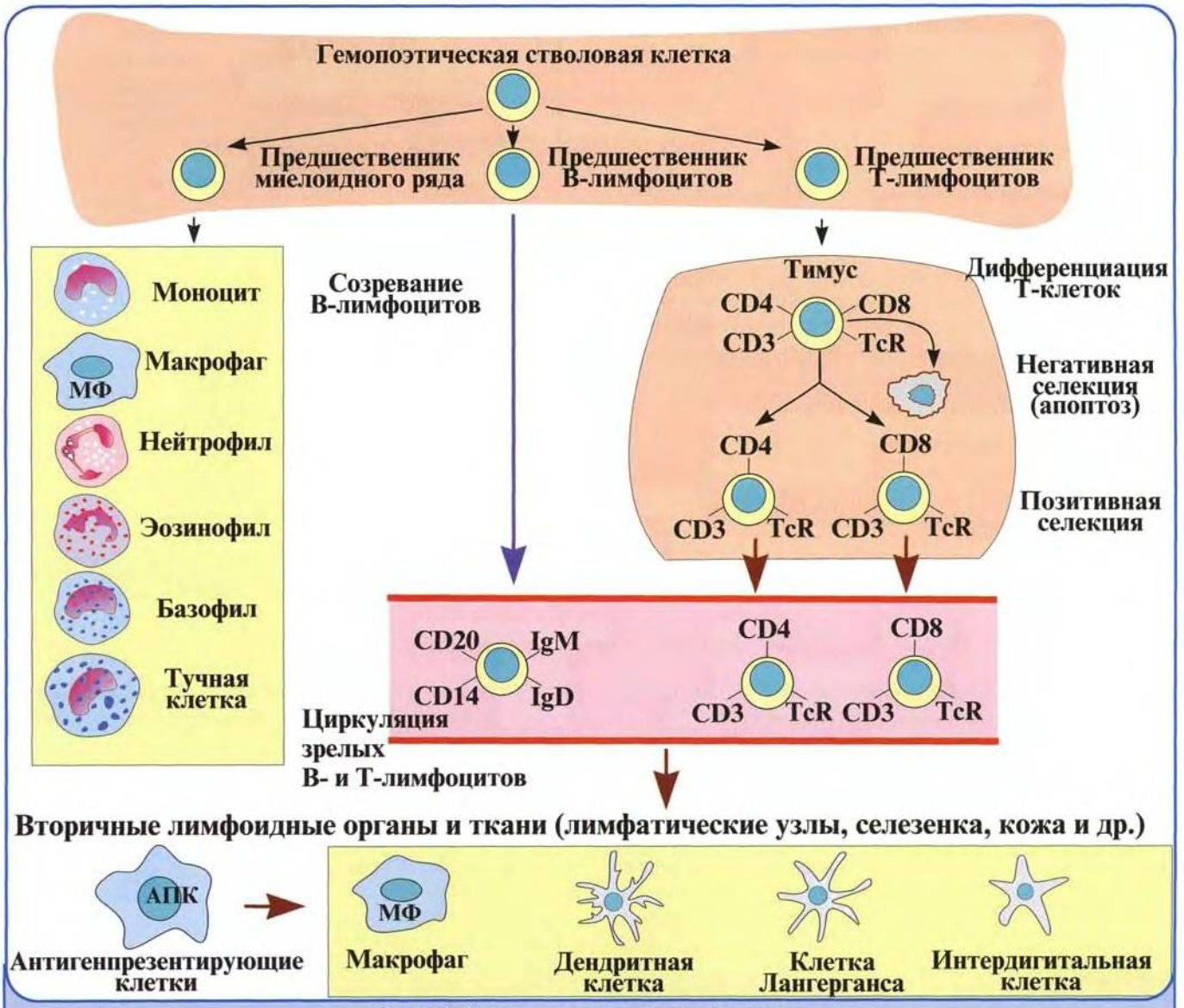


Рис. 7.2. Развитие клеток иммунной системы

антител или Т-клеточному рецептору. Антигены, вызывающие аллергию, называются аллергенами, а иммунологическую толерантность — толерогенами.

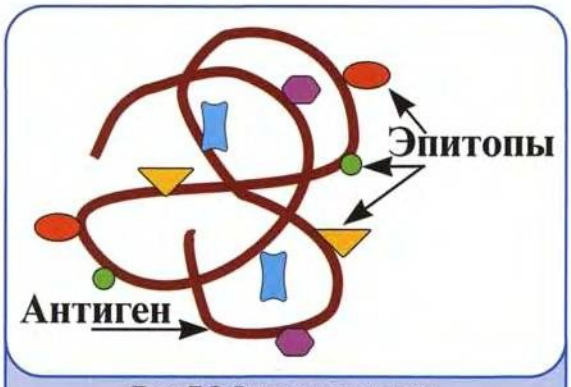


Рис. 7.3. Эпитопы антигена

Антигены бактерий: О-антиген (липополисахарид клеточной стенки), Н-антиген (белок жгутика) и капсульный К-антиген, в частности Vi-антиген.

Гаптен — неполноценный антиген в виде небольшой химической группы. Самостоятельно гаптен не вызывает иммунный ответ, но может взаимодействовать с антителами или сенсибилизированными лимфоцитами. Гаптен вызывает иммунный ответ только после соединения с белком (комплекс белок-гаптен) или с другим полимером-носителем.

Суперантигены — антигены микробов, взаимодействующие с МНС II класса антигенпрезентирующих клеток (АПК) и Т-клеточным рецептором (TcR) Т-лимфоцитов, вне антигенсвязывающей щели, т. е. не в активных центрах. Суперантигены присоединяются как бы сбоку молекул МНС II и TcR (рис. 7.4). Они блокируют возможный специфичный иммунный ответ и вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, выброс цитокинов и, затем, гибель Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита. Суперантигенами являются: энтеротоксины стафилококков; токсин синдрома токсического шока; суперантигены стрептококков, вируса Эпстайна—Барр и др.

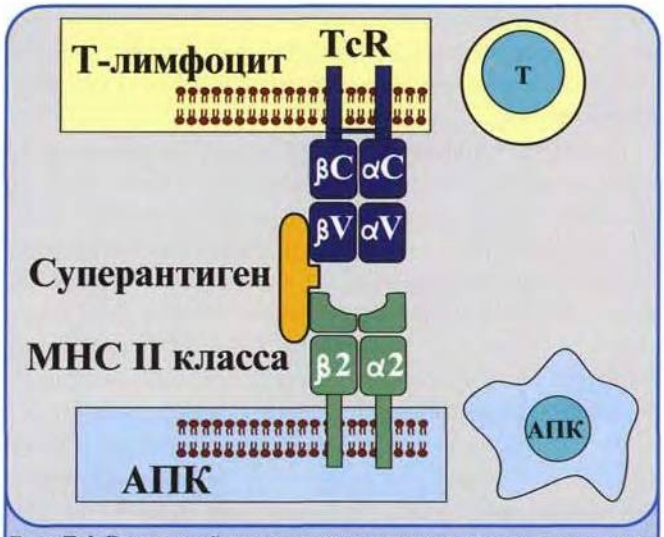


Рис. 7.4. Взаимодействие суперантигена с молекулами антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита

Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС — Major histocompatibility complex). МНС у человека называются HLA (англ. *Human leukocyte antigens*). Антигены МНС I класса имеют все ядросодержащие клетки, а МНС II класса — только антигенпрезентирующие клетки (рис. 7.5). Антигены МНС I и II классов участвуют в презентации (представлении) клетками антигенного пептида Т-лимфоцитам: продукты МНС I класса представляют антигенный пептид $CD8^+$ Т-лимфоцитам, а МНС II класса — $CD4^+$ Т-лимфоцитам. Имеются неклассические молекулы МНС, или МНС-подобные (например, CD1).

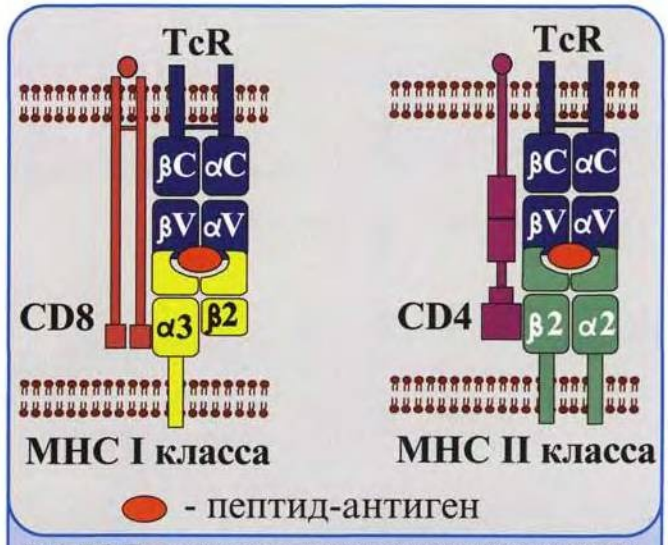


Рис. 7.5. Представление пептид-антигена $CD8^+$ Т-лимфоцитам и $CD4^+$ Т-лимфоцитам с помощью МНС I и II классов

Комплемент

Комплемент (С) — система сывороточных белков (более 20 компонентов), которые каскадно (цепочкой) активируются при наличии в организме чужеродного антигена. Активация комплемента происходит по классическому, альтернативному и лектинозависимому пути (рис. 7.6). При активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс (МАК), формирующий трансмембранный канал в мембране клетки. Образовавшиеся фрагменты комплемента являются опсонинами (C3b, C4b), участвующими в фагоцитозе и анафилатоксинами (напр., C3a, C5a), принимающими участие в анафилактических реакциях.

Классический путь активации комплемента начинается с присоединения C1 к комплексу антиген—антитело (к Fc-фрагменту антитела), последующим расщеплением C4, C2–компонентов комплемента и образованием C3/C5-конвертаз (протеаз) классического пути.

Альтернативный путь активации комплемента происходит без участия антител, в результате активации антигеном системы комплемента и факторов B, D, P, H с образованием C3/C5-конвертаз (протеаз) альтернативного пути.

Лектиновый путь активации комплемента инициируется маннан-связывающим белком (МСБ) — лектином крови,

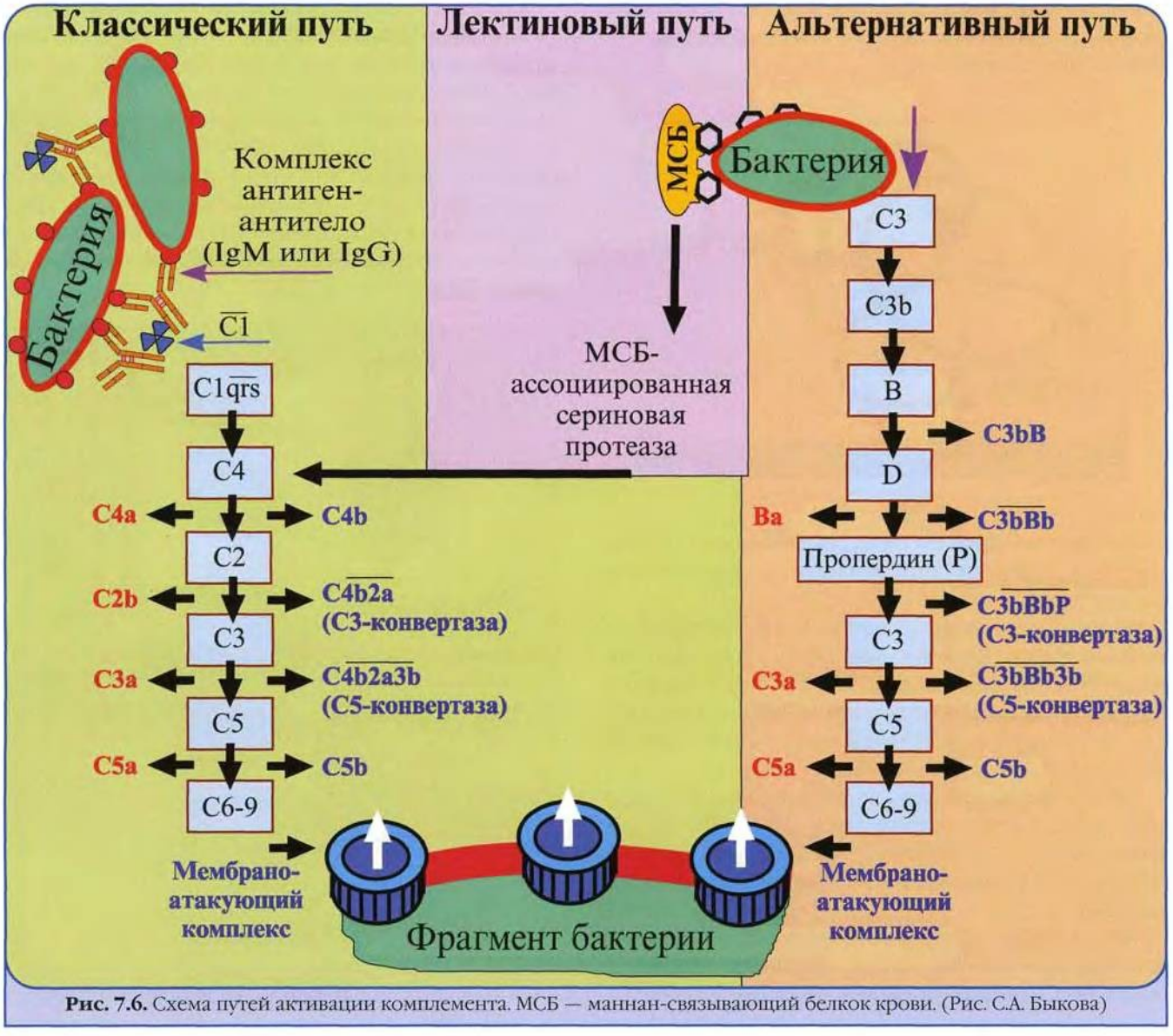


Рис. 7.6. Схема путей активации комплемента. МСБ — маннан-связывающий белкок крови. (Рис. С.А. Быкова)

структурным аналогом C1q. МСБ связывается с маннозой поверхности микробной клетки с последующим расщеплением C4-, C2–компонентов комплемента и образованием C3-конвертазы классического пути ($C4\overline{b2a}$).

Мембраноатакующий комплекс. Активация комплемента заканчивается формированием мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из C5-, C6-, C7-, C8-, C9-компонентов комплемента, которые внедряются в мембрану клетки и образуют канал диаметром 10 нм. В результате образования многочисленных МАК-комплексов клетки разрушаются.

Фагоцитоз, опсонины

Фагоцитоз — поглощение фагоцитом корпускул, бактерий или крупных макромолекулярных комплексов. Клетки-фагоциты: нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Фагоцитировать могут также эозинофилы (наиболее эффективны при антигельминтном иммунитете). Процесс фагоцитоза усиливают опсонины, обволакивающие объект фагоцитоза.

Моноциты составляют 5–10 %, а нейтрофилы — 60–70 % лейкоцитов крови. Поступая в ткань, моноциты формируют популяцию тканевых макрофагов: купферовские клетки (или звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени), остеокласты костной ткани, альвеолярные и интерстициальные макрофаги, микроглия ЦНС.

Процесс фагоцитоза. Фагоциты направленно перемещаются к объекту фагоцитоза, реагируя на хемоаттрактанты: вещества микробов, активированные компоненты комплемента (C5a, C3a) и цитокины. Плазмалемма фагоцита обхватывает бактерии или другие корпускулы и собственные поврежденные клетки. Затем объект фагоцитоза окружается плазмалеммой, и мембранная везикула (фагосома), погружается в цитоплазму фагоцита. Мембрана фагосомы сливается с лизосомой, и фагоцитированный микроб разрушается, pH закисляется до 4,5; активируются ферменты лизосомы. Фагоцитированный микроб разрушается под действием ферментов лизосом, катионных белков дефенсинов, катепсина G, лизоцима и других факторов. При окислительном (дыхательном) взрыве в фагоците образуются токсичные антимикробные формы кислорода — перекись водорода H_2O_2, супероксиданион O_2^-, гидроксильный радикал OH^-, синг-

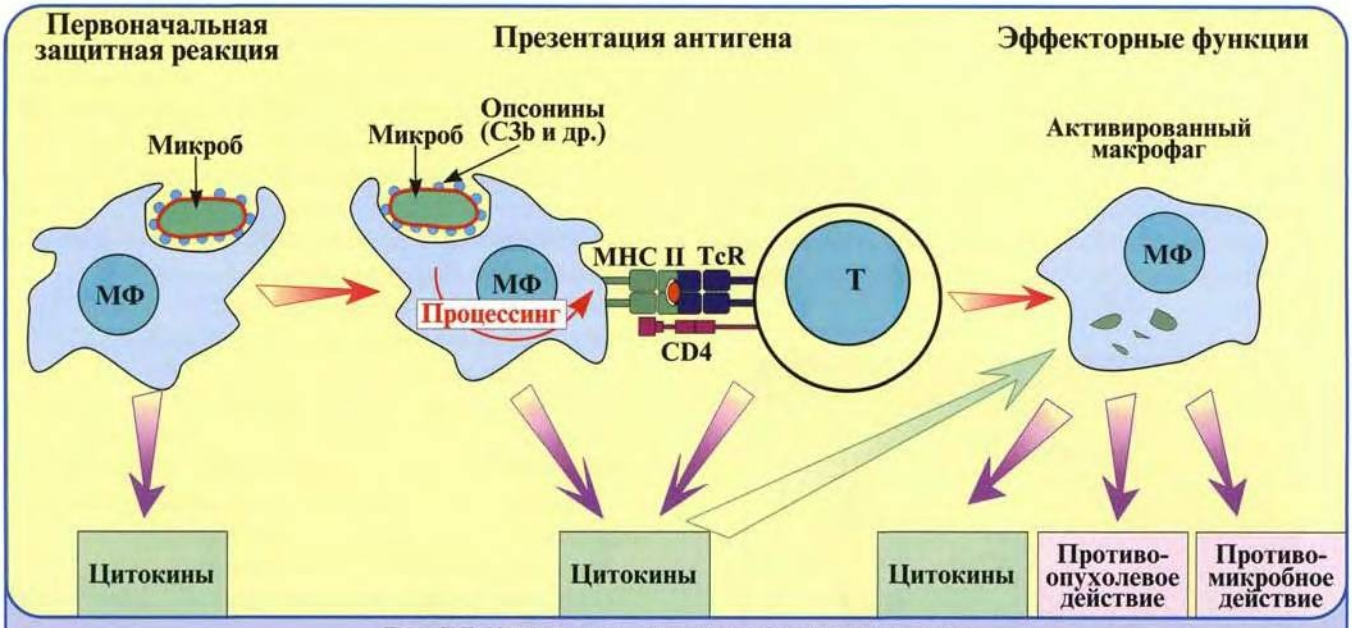


Рис. 7.7. Центральная роль макрофага в иммунитете

летный кислород. Кроме этого антимикробным действием обладают окись азота и радикал NO^-.

Макрофаги выполняют защитную функцию (рис. 7.7) еще до взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками (неспецифическая резистентность). Активация макрофага происходит после разрушения фагоцитируемого микроба, его процессинга (переработки) и презентации (представлении) антигена Т-лимфоцитам. В заключительную стадию иммунного ответа Т-лимфоциты выделяют цитокины, активирующие макрофаги (приобретенный иммунитет). Активированные макрофаги вместе с антителами и активированным комплементом (C3b) осуществляют более эффективный фагоцитоз (иммунный фагоцитоз), разрушая фагоцитированные микробы.

Фагоцитоз может быть завершенным, в результате гибели захваченного микроба, и незавершенным, при котором микробы не погибают. Примером незавершенного фагоцитоза является фагоцитоз гонококков, туберкулезных палочек и лейшманий.

Опсонины (лат. *opsonin* — усиливающий) — белки, обволакивающие микробы и усиливающие их фагоцитоз. Роль опсонинов выполняют иммуноглобулины, белки острой фазы*, липополисахаридсвязывающий протеин; компоненты комплемента (C3b, C4b), сурфактантные протеины легких SP-A, SP-D.

Грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, пропионибактерии и др.) способны неспецифически адсорбировать гуморальные факторы в виде капсулоподобного покрова. За счет этого они более интенсивно фагоцитируются по сравнению с грамотрицательными бактериями (поэтому ряд авторов не рекомендует для оценки фагоцитоза использовать грамположи-

*Белки острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, маннан-связывающий лектин, сывороточный амилоид), вырабатываются гепатоцитами при тяжелых острых процессах. Их синтез усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО.



Рис. 7.8. Электронограмма ультратонкого среза стафилококка с иммуноглобулиновым покровом



Рис. 7.9. Электронограмма ультратонкого среза стафилококка (штамм без капсулы и белка А) и кишечной палочки, обработанные препаратом нормального иммуноглобулина человека: только на стафилококке образуется иммуноглобулиновый покров (ИП) за счет отложения IgG нормального иммуноглобулина

тельные бактерии). Так, стафилококки, обработанные сывороткой крови, неспецифически адсорбируют белки сыворотки (иммуноглобулины, комплемент, альбумин и др.) в виде капсулоподобного покрова (рис. 7.8), условно названного иммуноглобулиновым покровом (А. С. Быков, 1978).

Опсонины за счет иммунного прилипания, усиления гидрофобных свойств фагоцитируемого объекта могут взаимодействовать с поверхностью фагоцитов и другими клетками, например с эритроцитами (рис. 7.10). См. также Реакция иммунного прилипания.

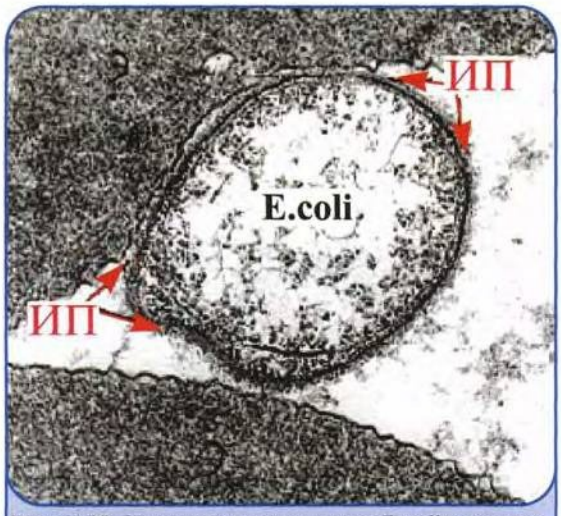


Рис. 7.10. Иммунное прилипание E. coli к эритроцитам посредством иммуноглобулинового покрова (ИП). Электронограмма ультратонкого среза

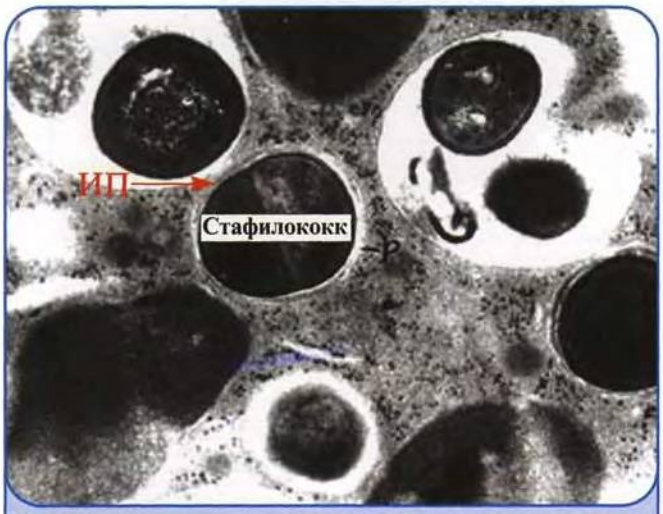


Рис. 7.11. Фагоцитоз S. aureus, опсонизированного сывороткой крови. Электронограмма ультратонкого среза

NK-клетки

NK-клетки (normal killers, или natural killers — естественные киллеры) в кооперации с цитокинами оказывают неспецифическую цитотоксичность против инфицированных вирусом клеток, стареющих и опухолевых клеток.

NK-клетки убивают клетки-мишени на основе лектинового распознавания или антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). NK-клетки убивают клетки-мишени, которые (в какой-либо момент) не экспрессируют MHC I. Цитотоксическое действие NK-клеток обусловлено перфоринзависимым механизмом и сходно с действием цитотоксических лимфоцитов. При соединении NK-клетки с Fc-фрагментом антител, прикрепленных к клеткам с чужеродными антигенами, развивается антителозависимая клеточная цитотоксичность и гибель клетки-мишени.

Имеются две основные субпопуляции NK: $CD56^{много}/CD16^-$ и $CD56^{мало}/CD16^+$. Субпопуляция NK с фенотипом $CD56^{мало}/CD16^+$ участвует в антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Вторая субпопуляция NK с фенотипом $CD56^{много}/CD16^-$ (так называемой Pit-клетки) находится в синусоидах печени. Схожие клетки имеются в матке. Эти клетки убивают любые лимфоциты, которые активируются пищевыми антигенами и антигенами плода, обуславливая толерантность к этим антигенам.

Различают также LAK-клетки и Tγδ-клетки.

LAK-клетка (лимфокин-активированный киллер — lymphokine-activated killer) происходит из небольшой субпопуляции NK-клеток. Она цитотоксична к опухолевым клеткам, особенно под влиянием интерлейкинов (IL2, IL1, IL6, IL15), интерферонов, TNFα и других цитокинов. LAK-клетки активируют Т-лимфоциты и эозинофилы. LAK-терапию применяют в лечении меланомы и почечной карциномы.

Tγδ-клетки, или NK-T-клетки, являются небольшой субпопуляцией Т-клеток: возможный аналог NK-клеток. Находятся в барьерных органах и слизистых оболочках. Могут элиминировать возбудителей туберкулеза и оппортунистической инфекции.

Антитела, строение и функции иммуноглобулинов

Антитела — иммуноглобулины классов G, M ,A, D и E, продуцируемые В-лимфоцитами (плазматическими клетками); состоят из мономеров, димеров, тримеров или пентамеров.

Мономеры иммуноглобулинов состоят из двух тяжелых (Н-цепи) и двух легких (L-цепи) полипептидных цепей, связанных дисульфидной связью (рис. 7.12). Эти цепи имеют кон-

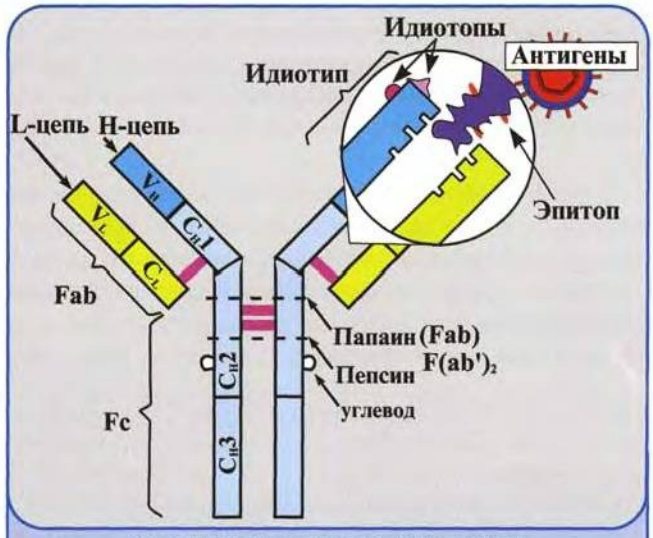
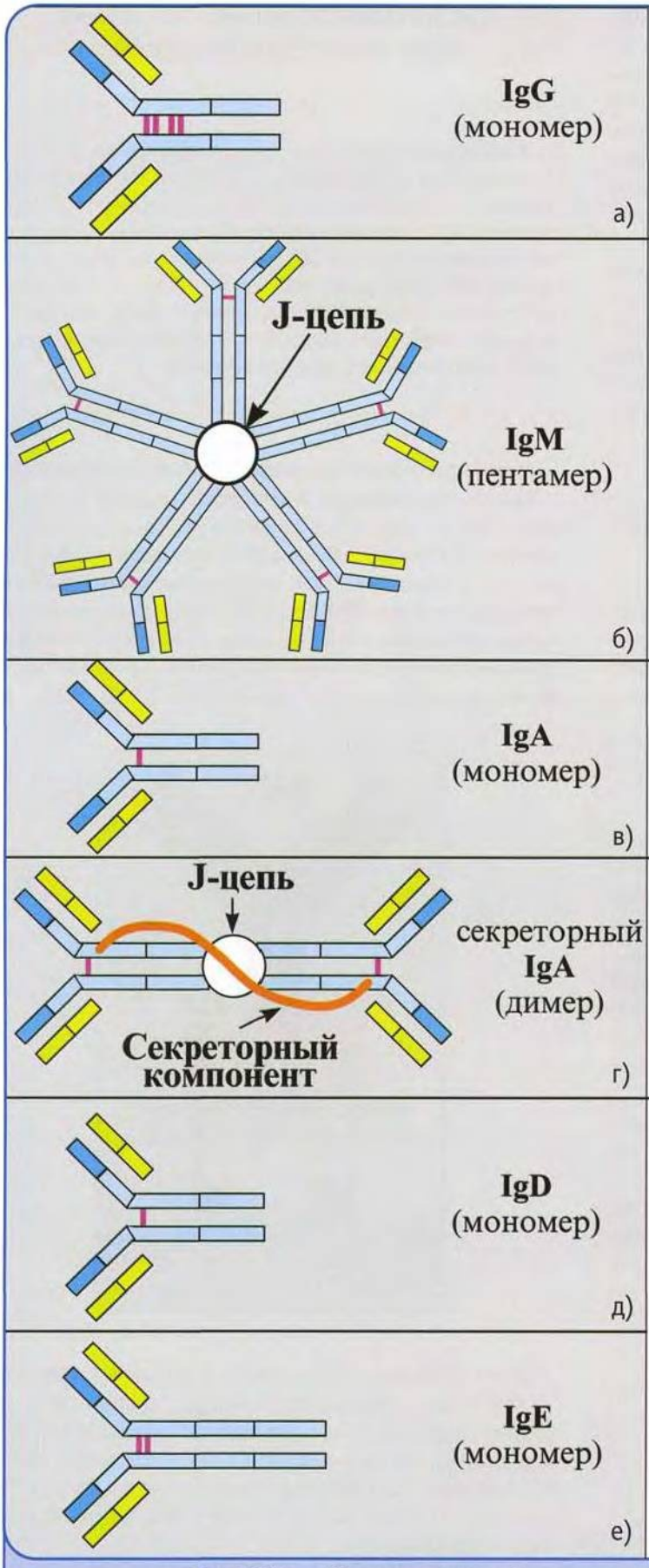


Рис. 7.12. Строение молекулы IgG1



а) IgG (иммуноглобулин G составляет около 80% антител сыворотки крови; 4 подкласса — IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
1. Период полураспада 7–23 дня в зависимости от подкласса
2. Мономер; 2 эпитоп-связывающих участка
3. Fc-фрагмент может участвовать в классический пути активации комплемента
4. Fc-фрагмент может связываться с макрофагом, нейтрофилом и NK-клеткой
5. Единственное антитело, которое передается через плаценту

б) IgM (иммуноглобулин M составляет около 10 % антител сыворотки крови)
1. Период полураспада — около 5 дней
2. Первое антитело, продуцируемое при иммунном ответе
3. Пентамер; 10 эпитопсвязывающих участков
4. Fc-фрагмент может участвовать в классическом пути активации комплемета
5. Мономерные формы имеются на поверхности B-лимфоцита в виде mIg

в) IgA (иммуноглобулин A составляет около 9% антител сыворотки крови; 2 подкласса — IgA1, IgA2)
Период полураспада — около 5 дней

г) Секреторный IgA (sIgA) находится на слизистой оболочке, в слюне, слезах, молозиве и грудном молоке, блокируя вирусы и бактерии. Димер имеет секреторный компонент, защищающий антитело от разрушения ферментами; 4 эпитопсвязывающих участка

д) IgD (иммуноглобулин D составляет около 0,2 % антител сыворотки крови)
1. Мономер; 2 эпитопсвязывающих участка
2. Находится на поверхности B-лимфоцита (наряду с мономерным IgM) в виде mIg, контролируя его активацию и супрессию

е) IgE (иммуноглобулин E составляет около 0,002 % антител сыворотки крови)
1. Период полураспада — около 2 дней
2. Мономер; 2 эпитопсвязывающих участка
3. Участвует в противопаразитарном иммунитете и в ответе на аллергены. Fc-фрагмент антител связывается с тучными клетками и базофилами; последующее взаимодействие с аллергеном запускает аллергическую реакцию

Рис. 7.13 а–е. Схема строения и функции иммуноглобулинов классов G, M, A, D и E

стантные (C) и вариабельные (V) участки. По типу тяжелой цепи различают 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE (рис. 7.13). Папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента

— Fab (Fragment antigen binding) и Fc (Fragment cristallizable). Антигенсвязывающий участок (активный центр антител) Fab-фрагмента иммуноглобулина, образован гипервариабельными участками H- и L-цепей; он связывает эпитопы антигена. В активном центре имеются специфичные комплементарные участки к определенным антигенным эпитопам. Fc-фрагмент связывает комплемент (при образовании комплекса антиген-антитело), взаимодействует с мембранами клеток и участвует в переносе IgG через плаценту.

Компактные структуры антител, скрепленные дисульфидной связью называются доменами. Так, в IgG различают: вариабельные V-домены легких (VL) и тяжелых (VH) цепей, расположенные в N-концевой части Fab-фрагмента; C-домены константных участков легких цепей (CL); C-домены константных участков тяжелых цепей (CH1, CH2, CH3). В CH2-домене находится комплементсвязывающий участок.

Свойства антител

Антитела, например IgG, вместе с другими опсонинами усиливают фагоцитоз, могут участвовать в активации комплемента (IgM, IgG), входят в состав рецепторов B-лимфоцитов (IgM, IgD), участвуют в реакциях антиген-антитело. Они отличаются по аффинности и авидности.

Антигенные свойства антител

Изотип антител (класс, подкласс иммуноглобулинов — IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE) определяется C-доменами тяжелых цепей; выявляется с помощью антисыворотки против Fc-фрагментов тяжелых цепей в реакции радиальной иммунодиффузии (см. Реакция преципитации) и др.

Идиотип антител определяется антигенсвязывающими центрами Fab-фрагментов антител, т. е. антигенными свойствами вариабельных участков (V-областей). Идиотип состоит из набора идиотопов — антигенных детерминант V-области антитела (см. рис. 7.12).

Аффинность (аффинитет) антител — сродство антител к антигенам. **Авидность** антител — прочность связи антитела с антигеном и количество связанного антигена антителами.

Моноклональные антитела. Моноклональные антитела являются однородными и высокоспецифичными. Их продуцирует гибридома — популяция гибридной клетки, полученной слиянием антителообразующей клетки определенной специфичности с «бессмертной» опухолевой клеткой миеломы.

Презентация антигена, кооперация иммунокомпетентных клеток

Презентация (presentation) — представление антигена Т-лимфоцитам осуществляется в результате следующих процессов: поглощения антигена антигенпрезентирующей клеткой (АПК); расщепления его внутри клетки ферментами; связывания образующихся антигенных пептидов с молекулами MHC («загрузка» антигенных пептидов в желобки собственных молекул MHC I, II класса); выхода их на поверхность клетки для контакта с Т-лимфоцитами. Антиген распознают рецепторы B- и Т-лимфоцитов.

Антигенраспознающие рецепторы B- и Т-лимфоцитов

Антигенраспознающий B-клеточный рецептор B-лимфоцитов (BcR — англ. B-cell Receptor) построен из молекулы мембранного иммуноглобулина (mIg, состоящий из двух одинаковых тяжелых H-цепей и двух одинаковых легких L-цепей) и двух молекул CD79 (Igα, Igβ). Мембранные иммуноглобулины представлены мономерными mIgM и mIgD. BcR имеет трансмембранные и внутрицитоплазматические сегменты, передающие внутриклеточные сигналы (рис. 7.14).

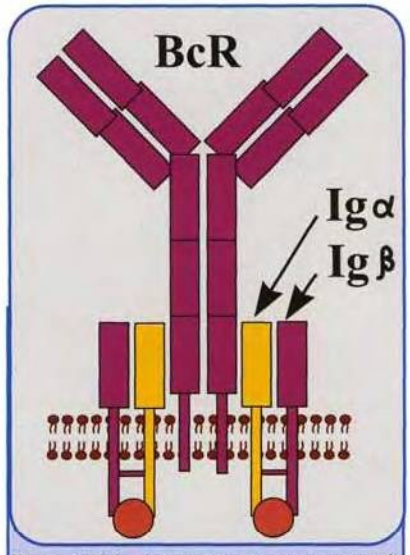


Рис. 7.14. Антигенраспознающий B-клеточный рецептор B-лимфоцитов (BcR)

Антигенраспознающий Т-клеточный рецептор Т-лимфоцитов (TcR — англ. *T-cell Receptor*) имеет две формы — αβ и γδ, которые соединены в мембране клетки с молекулой CD3. Димеры αβ и γδ, так же как молекулы иммуноглобулина, имеют V- и C-домены. TcR совместно с корецепторами CD8 или CD4 распознает комплекс антиген-пептид + MHC первого (I) или второго (II) класса (рис. 7.15).

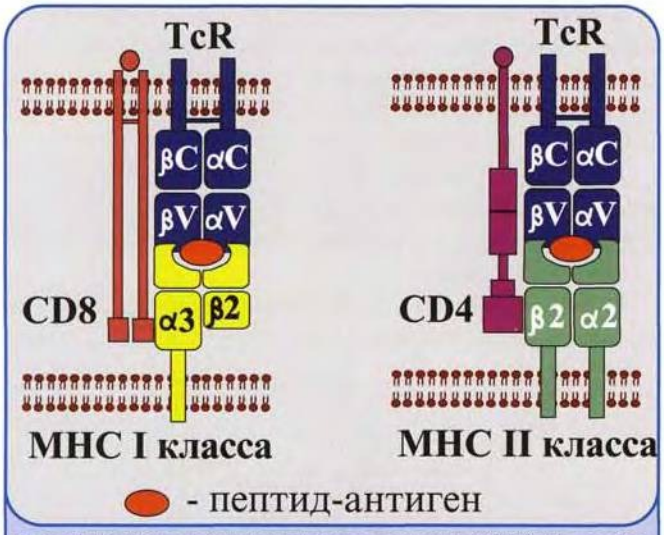


Рис. 7.15. Распознавание пептид-антигена $CD8^+$ Т-лимфоцитами и $CD4^+$ Т-лимфоцитами

Антигенпрезентирующие, или антигенпредставляющие, клетки (АПК). Профессиональными АПК для лимфоцитов являются дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги. Роль АПК могут также выполнять эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и некоторые другие клетки, способные при активации экспрессировать МНС и цитокины.

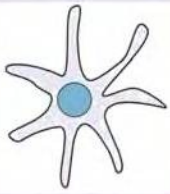
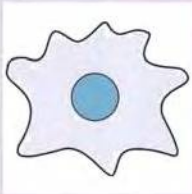
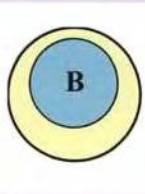
Дендритные клетки (DC) — отростчатые, ветвистые клетки; основные представители антигенпрезентирующих клеток (АПК). Они активируют наивные Т-лимфоциты при первом контакте их с антигеном.

Дендритные клетки костномозгового происхождения находятся в слизистых оболочках и коже (клетки Лангерганса, или белые отростчатые эпидермоциты). Они более активны, чем макрофаги, в индукции имунного ответа. Захватив и переработав антиген, DC перемещаются в регионарные лимфоидные образования, тимусзависимые зоны (в виде интердигитальных клеток), где с помощью молекул МНС презентируют антиген Т-лимфоцитам. В тимусе имеются интердигитальные медуллярные клетки, являющиеся антигенпрезентирующими клетками.

Дендритные клетки некостномозгового происхождения — фолликулярные дендритные клетки (FDC — Follicular Dendritic Cell) находятся в первичных и вторичных фолликулах лимфоузлов, селезенки и лимфоидной ткани слизистых оболочек. Они несут на поверхности иммунные комплексы антиген-антитело (без поглощения) и презентируют антиген В-лимфоцитам с помощью антительного Fc-рецептора (FcγR) и рецептора к комплементу (CR1, CR2), связанных с мембраной FDC. Фолликулярные дендритные клетки не имеют молекул МНС II.

Во вторичных В-клеточных фолликулах лимфоидной ткани обнаружены дендритные клетки центров размножения. Они имеют молекулы МНС II, могут мигрировать и взаимодействовать с Т-лимфоцитами.

Таблица 7.2. Разновидности антигенпрезентирующих клеток

Клеточный маркер АПК						
	Клетки Лангерганса	Интердигитальные клетки	Дендритные клетки центров размножения	Фолликулярные дендритные клетки	В-лимфоциты	Макрофаги
Экспрессия МНС II	+	+	+	-	+	±
FcγR	+	-	+	+	+	+
CD35(CR1)	+	-	+	+	+	+
CD21(CR2)	-	-	Мало	+	+	+
CD2	-	-	+	-	-	-
CD4	+	-	+	-	-	+
CD1a	+	-	-	-	-	-
CD40	?	Много	Мало	+	+	+
Способ поглощения антигена	Эндоцитоз			Нефагоцитируемый иммунный комплекс	Рецептор-опосредованный (Ig) эндоцитоз	Фагоцитоз
Представляемые антигены	Белки, аллергены (?), вирусные антигены				Растворимые антигены, антигены вирусов, токсины	Фагоцитируемые антигены (партикулярные, бактериальные)

Т-лимфоциты (тимусзависимые лимфоциты) дифференцируются в тимусе — лимфоциты Tαβ. Другие лимфоциты (лимфоциты Tγδ, возможно, дифференцируются в слизистых оболочках ЖКТ. Т-лимфоциты имеют антигенраспознающий рецептор — TcR (Т-клеточный рецептор), состоящий из двух форм — αβ или γδ. TcR распознает антигенный пептид, связанный с MHC антигенпрезентирующих клеток (АПК). В результате, при действии костимулирующих факторов, клетки дифференцируются в Т-хелперы или цитотоксические Т-лимфоциты. Важными корецепторными взаимодействиями между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой являются CD28 — CD80 и CD154 (CD40L) — CD40.

Т-хелперы (Th — от *helper* — помощник) имеют Т-клеточный рецептор (TcR) и корецептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + MHC II класса антигенпрезентирующих клеток (рис. 7.16). Нативные Т-хелперы под действием различных факторов дифференцируются на Th1 и Th2: Th1-лимфоциты отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета; Th2-лимфоциты — за стимуляцию гуморального иммунитета.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ, CTL, или Т-киллеры) имеют Т-клеточный рецептор (TcR) и корецептор CD8, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + MHC I класса (рис. 7.17). Активированные, дифференцированные цитотоксические Т-лимфоциты вызывают гибель клеток-мишеней в результате контакта и участия перфорина, гранзимов, Fas-рецепторов (CD95) и факторов некроза опухолей (рис. 7.20).

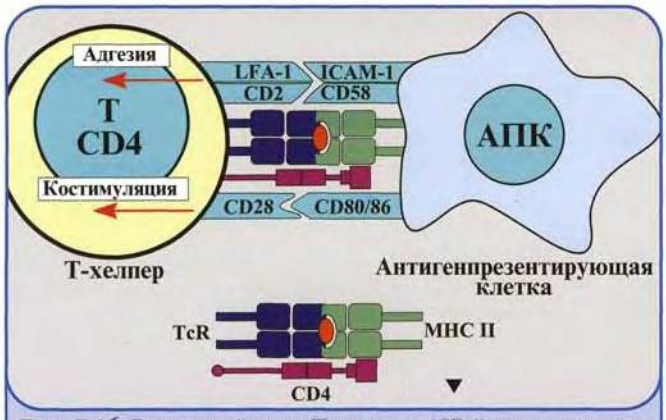


Рис. 7.16. Взаимодействие Т-хелпера (CD4) и антигенпрезентирующей клетки (АПК)

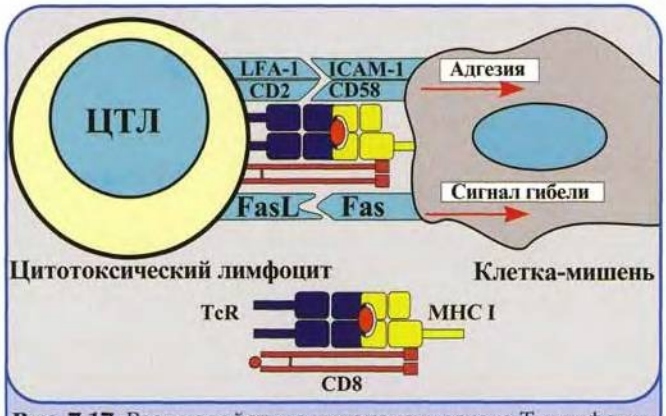


Рис. 7.17. Взаимодействие цитотоксического Т-лимфоцита (ЦТЛ) с клеткой-мишенью

В-лимфоциты дифференцируются в костном мозге (или в бурсе — фабрициевой сумке, находящейся в клоаке птиц). Выполняют роль АПК и, после преобразований (в результате связывания антигена) В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

В-лимфоциты получают антиген при его рецептор-опосредованном поглощении или от фолликулярных дендритных клеток (FDC), несущих иммунные комплексы антиген-антитело (рис. 7.18, 7.19).

В-лимфоциты экспрессируют следующие молекулы: 1) Антигенраспознающий В-клеточный рецептор (BcR), представлен-

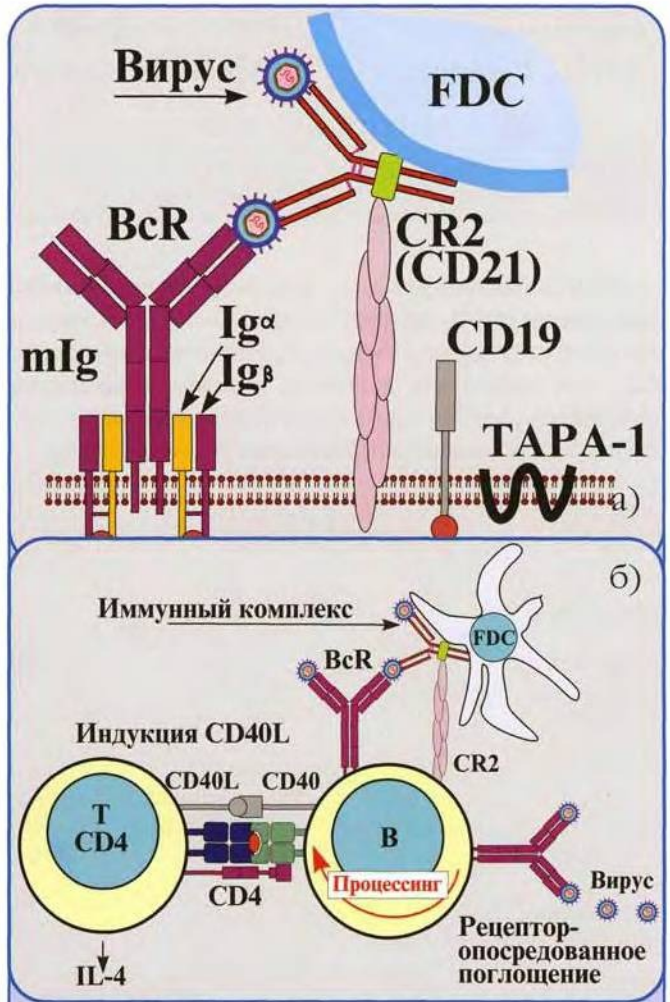


Рис. 7.18 а, б. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном при участии фолликулярной дентритной клетки (FDC), Т-хелпера (CD4) и в результате рецептор-опосредованного поглощения антигена

ный главным образом мембранными иммуноглобулинами — мономерами mIg M, mIg D; 2) Корецепторный комплекс мембранных молекул [CD19/CR2 (CD21)/TAPA-1], связанных с системами внутриклеточного проведения сигналов; 3) BcR-ассоциированные молекулы [Igα (CD79a) и Igβ (CD79b)], необходимые для сигнальной трансдукции; 4) Костимулирующие молекулы (CD80, CD40 и др.) для дополнительных стимулов и переключения синтеза разных изотипов антител; 5) Адгезивные молекулы (ICAM-3 и др.) для контакта клеток.

Иммунный ответ: гуморальный, клеточный

Иммунный ответ происходит в результате взаимодействия дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, цитокинов. Различают гуморальный и клеточный иммунный ответ.

В иммунном ответе клетки взаимодействуют при межклеточном контакте мембранами и с помощью цитокинов. Различают следующие молекулы межклеточной адгезии: селектины, муциноподобные адрессины сосудов, интегрины, кадгерины, хоминговые рецепторы и молекулы из суперсемейства иммуноглобулинов.

Th1-хелперы $CD4^+$ распознают на поверхности длительно инфицированных макрофагов микробные пептиды в комплексе с MHC II класса. Происходит активация макрофагов и гибель внутриклеточных микробов.

Селектины — молекулы (рецепторы) поверхности лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, взаимодействующие с лигандами (муциноподобными молекулами адрессинов CD34, GlyCAM-1 и MAdCAM-1) эндотелия сосудов. Участвуют в остановке клеток для их миграции через эндотелий сосудов.

Интегрины — молекулы поверхности Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, взаимодействующие с молекулами клеточной адгезии, фрагментами комплемента или с компонентами внеклеточного матрикса.

Суперсемейство иммуноглобулинов представлено молекулами, сходными (по доменам) с иммуноглобулинами: молекулы MHC I и II классов, Т-клеточный рецептор, молекулы CD2, CD3, CD4, CD8, ICAM, VCAM, LFA-1 и некоторые Fc-рецепторы.

Кадгерины — кальцийзависимые адгезивные молекулы.

Хоминговые рецепторы — молекулы, ответственные за попадание лимфоцитов в лимфоидную ткань.

Гуморальный иммунный ответ (антителообразование). Основой гуморального иммунного ответа является активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие плазматические клетки — плазмациты (Р).

Иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BcR) распознает антиген и клетка поглощает его. После процессинга (расщепления поглощенного антигена до низкомолекулярных пептидов и встраивания их в MHC II класса) В-лимфоциты представляют образовавшийся комплекс Th2-хелперам, которые взаимодействуют с ним рецептором TcR и корецептором CD4. Th2-хелперы экспрессируют CD40-лиганд (CD40L, или CD154). Последний связывается с CD40 на В-лимфоците и клетки активируются комплексом CD40+CD40L. Происходит пролиферация В-лимфоцитов. Под влиянием интерлейкинов (IL-4, 5, 6, 10 и др.), образуемых Th2-хелперами происходит переключение иммуноглобулиновых генов В-лимфоцитов, которые синтезируют иммуноглобулины различных классов (рис. 7.19). Указанная схема характерна для обычных лимфоцитов В-2 ($CD5^-$). Другая популяция В-лимфоцитов, обозначаемая В-1 ($CD5^+$), находится в лимфоидных образованиях слизистых оболочек, кожи и секретирует преимущественно IgM, участвуя в антибактериальном иммунитете.

Клеточный иммунный ответ. При клеточном иммунном ответе участвуют популяции Th1-хелперов $CD4^+$ и цитотоксических Т-лимфоцитов $CD8^+$ (ЦТЛ). Антигенпрезентирующие клетки, обычно дендритные, после процессинга поглощенного

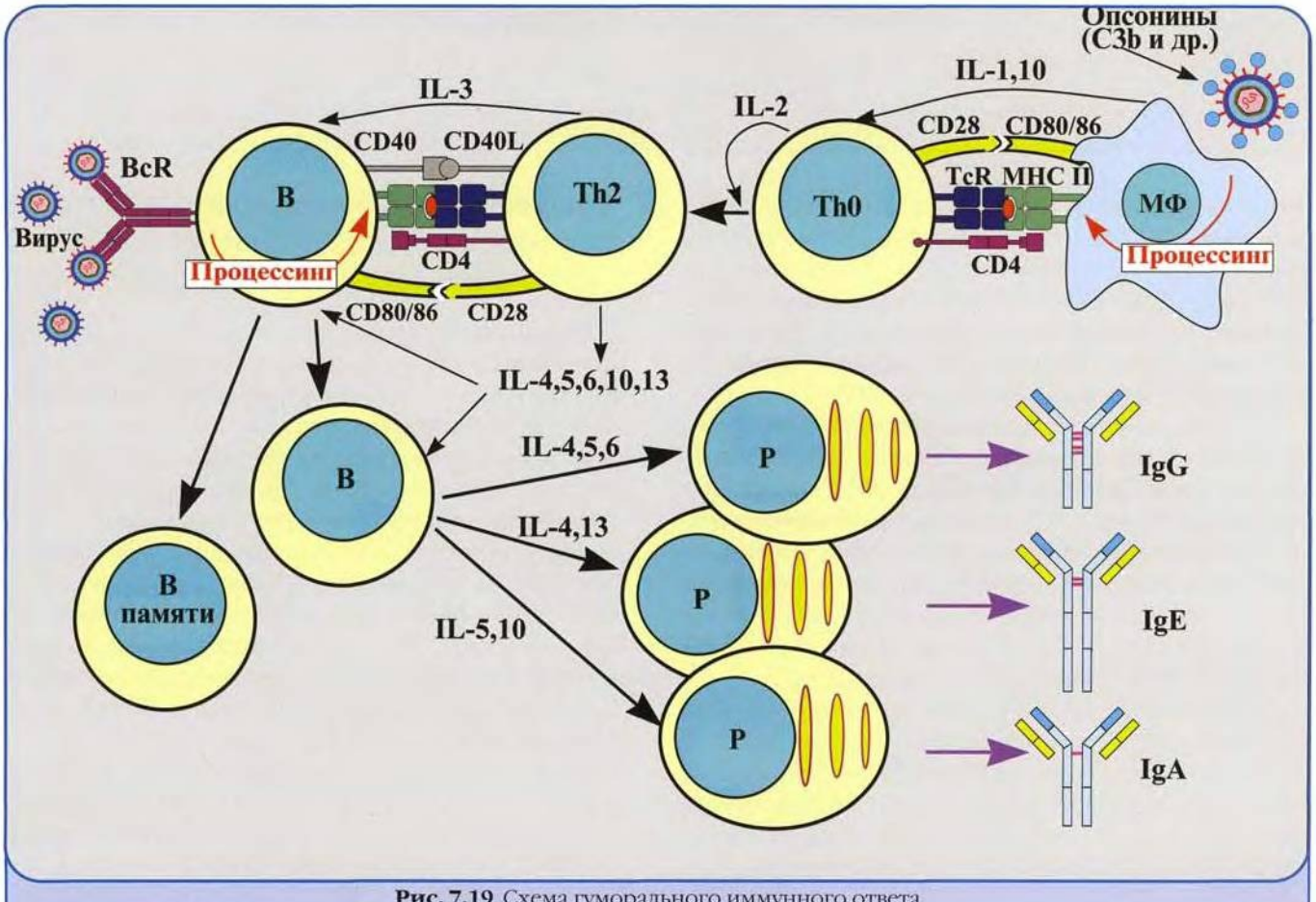


Рис. 7.19. Схема гуморального иммунного ответа

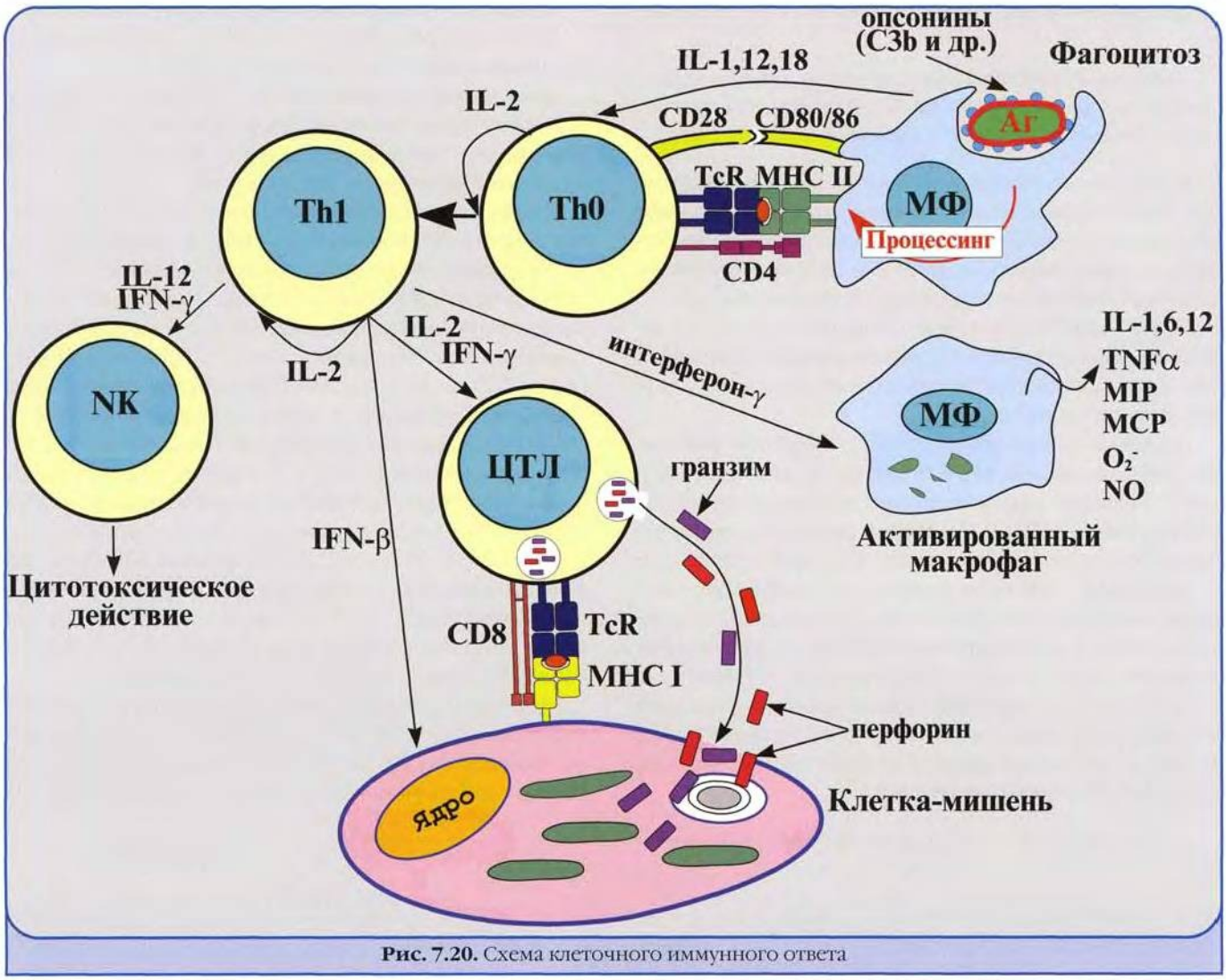


Рис. 7.20. Схема клеточного иммунного ответа

микробного антигена (АГ) представляют ЦТЛ микробные пептиды в комплексе с MHC I класса. ЦТЛ с помощью антигенраспознающего рецептора (TcR) и корецептора CD8 распознают соответственно микробный пептид и MHC I класса (двойное распознавание). Это взаимодействие стабилизируется CD28-молекулой Т-лимфоцита и CD80-молекулой дендритной клетки. Под действием IL-2 происходит пролиферация ЦТЛ.

ЦТЛ узнают клетки мишени, инфицированные внутриклеточными микробами, например вирусами: на клетках-мишенях экспрессируются микробные пептиды в комплексе с MHC I класса, распознаваемые соответственно TcR и корецептором CD8 цитотоксического Т-лимфоцита. Далее ЦТЛ выбрасывают из гранул цитотоксические белки — перфорины и гранзимы (сериновые протеазы). Перфорины, встраиваясь в мембрану клетки-мишени, образуют поры, которые способствуют проникновению гранзимов (рис. 7.20). Гранзимы запускают процесс апоптоза клетки-мишени.

Разновидностью клеточного иммунного ответа является гиперчувствительность замедленного типа с участием Th1-хелперов $CD4^+$ и активированных макрофагов. Наибольшую роль в активации макрофагов и NK-клеток выполняет гамма-интерферон (IFN), выделяемый Th1-хелперами. Активированные клетки более эффективно уничтожают внутриклеточных микробов.

Противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противопротозойный и противоопухолевый иммунитет

Противобактериальный иммунитет направлен как против бактерий, так и против их токсинов (антитоксический иммунитет). Бактерии и их токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами. Комплексы бактерия (антигены)-антитела активируют комплемент, компоненты которого присоединяются к Fc-фрагменту антитела, а затем образуют мембраноатакующий комплекс, разрушающий наружную мембрану клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Пептидогликан клеточных стенок бактерий разрушается лизоцимом. Антитела и комплемент (C3b) обволакивают бактерии и «приклеивают» их к Fc- и C3b-рецепторам фагоцитов, выполняя роль опсонинов вместе с другими белками, усиливающими фагоцитоз (С-реактивным белком, фибриногеном, маннан-связывающим лектином, сывороточным амилоидом).

Основным механизмом антибактериального иммунитета является фагоцитоз. Фагоциты направленно перемещаются к объекту фагоцитоза, реагируя на хемоаттрактанты: вещества микробов, активированные компоненты комплемента (C5a, C3a) и цитокины (рис. 7.21). Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторными IgA, которые,

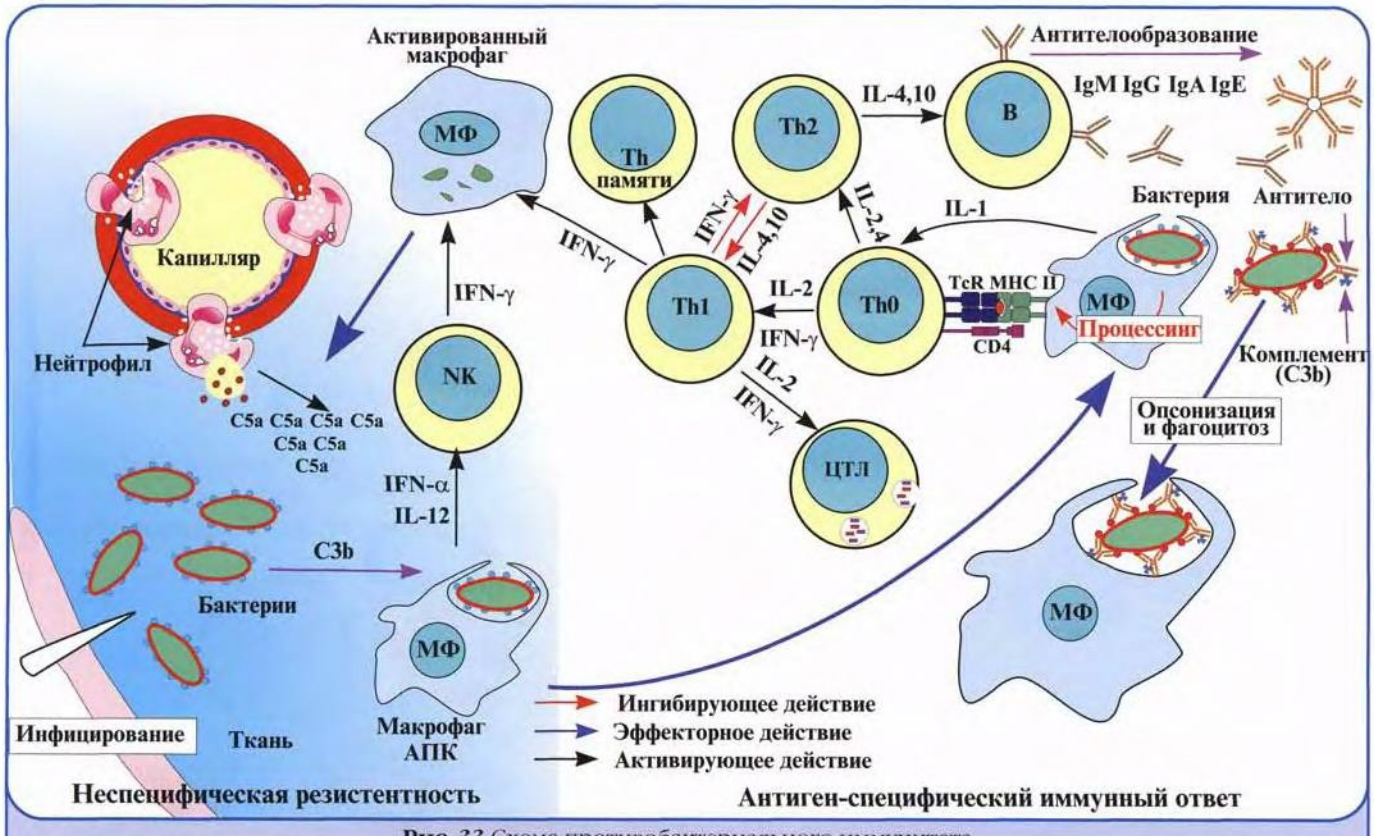


Рис. 33 Схема противобактериального иммунитета

взаимодействуя с бактериями, препятствуют их адгезии на эпителиоцитах.

Противовирусный иммунитет. Основой противовирусного иммунитета является клеточный иммунитет. Клетки-мишени, инфицированные вирусом, уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также NK-клетками и фагоцитами, взаимодействующими с Fc-фрагментами антител, прикрепленных к вирусспецифическим белкам инфицированной клетки (рис. 7.22). Противовирусные антитела способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы, как и факторы неспецифического иммунитета — сывороточные противовирусные ингибиторы. Такие вирусы, окруженные и блокированные белками организма, поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. (так называемый «выделительный иммунитет»). Интерфероны усиливают противовирусную резистентность, индуцируя в клетках синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов. Кроме этого, интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливают в клетках экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (MHC). Противовирусная защита слизистых оболочек обусловлена секреторными IgA, которые, взаимодействуя с вирусами, препятствуют их адгезии на эпителиоцитах.

Противогрибковый иммунитет. Антитела (IgM, IgG) при микозах выявляются в низких титрах. Основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет. В тканях происходит фагоцитоз, развивается эпителиоидная гранулематозная реакция, иногда тромбоз кровеносных сосудов. Микозы, особенно оппортунистические, часто развиваются после длительной антибактериальной терапии и при иммунодефицитах. Они сопровождаются развитием гиперчувствительности замедленного типа. Возможно развитие аллергических заболеваний после респираторной сенсибилизации фрагментами условно-патогенных грибов родов Aspergillus, Penicillium, Mucor, Fusarium и др.

Противопротозойный иммунитет. Антитела (IgM, IgG) против простейших действуют на внеклеточные формы паразитов. Часто иммунитет является стадиоспецифическим, т. е. против различных форм, стадий развития паразита появляются соответствующие антитела. Паразит, имеющий различные стадии развития в организме (например, плазмодии малярии), как бы «ускользает», отклоняется от ранее образовавшихся антител. Фагоцитоз может быть незавершенным, например, при лейшманиозах. Выявление гиперчувствительности замедленного типа используют при диагностике токсоплазмоза, лейшманиоза и некоторых других протозойных инфекций.

Противоопухолевый иммунитет* основан на Th1-зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги и NK-клетки. Роль гуморального (антительного) иммунного ответа невелика, поскольку антитела, соединяясь с антигенными детерминантами на опухолевых клетках, экранируют их от цитопатогенного действиях иммунных лимфоцитов. Опухолевый антиген распознается антигенпрезентирующими клетками (дендритными клетками и макрофагами) и непосредственно или через Т-хелперы (Th1) представляется цитотоксическим Т-лимфоцитам, разрушающим опухолевую клетку-мишень.

Кроме специфического противоопухолевого иммунитета, иммунный надзор за нормальным составом тканей реализуется за счет неспецифических факторов. Неспецифические факторы, повреждающие опухолевые клетки: 1) NK-клетки, система мононуклеарных клеток, противоопухолевая активность ко-

*материал подготовлен совместно с Е.О. Халтуриной

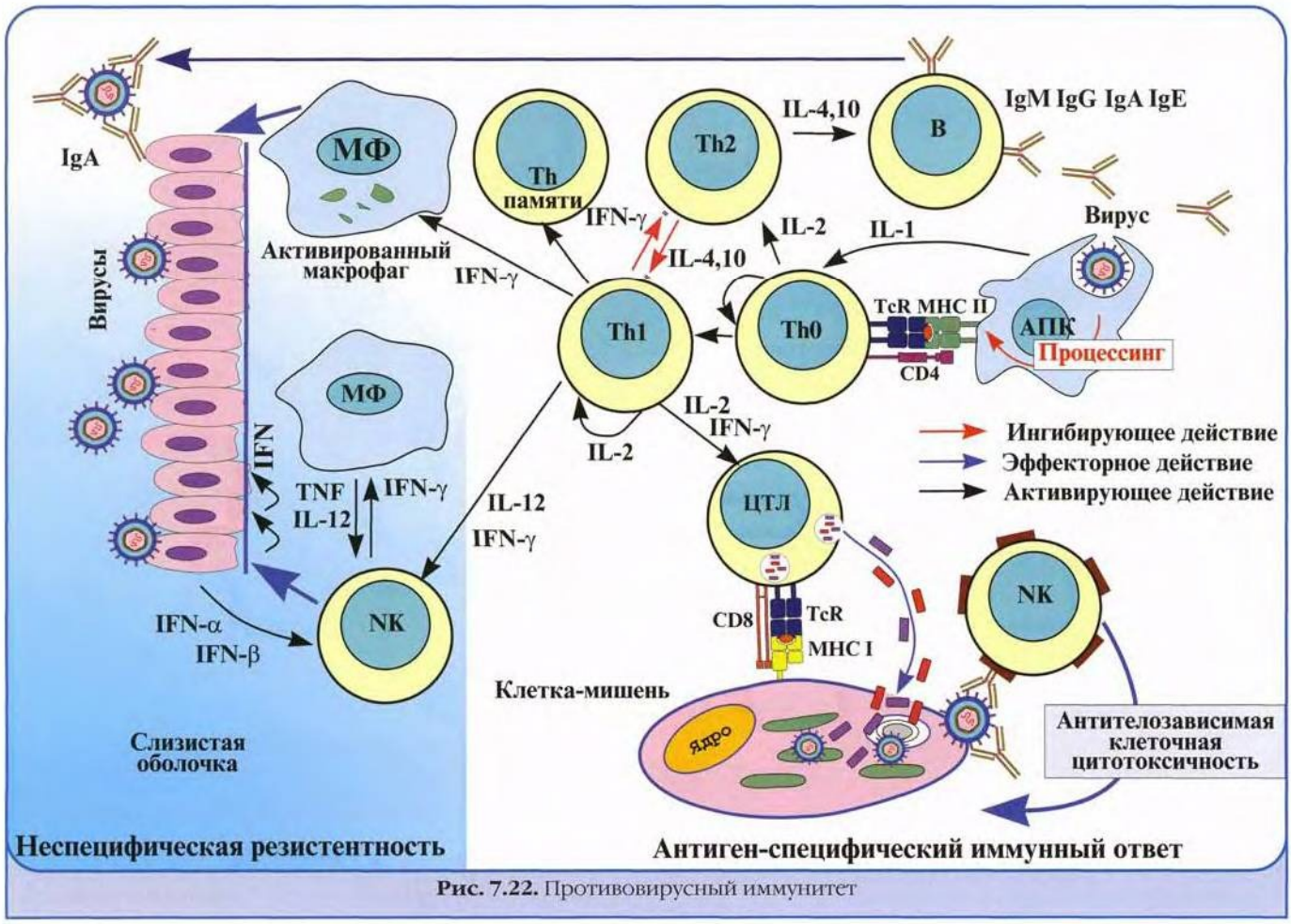


Рис. 7.22. Противовирусный иммунитет

торых усиливается под воздействием интерлейкина-2 (ИЛ-2) и α-, β-интерферонов; 2) ЛАК-клетки (мононуклеарные клетки и NK-клетки, активированные ИЛ-2); 3) цитокины (α- и β-интерфероны, ФНО-α и ИЛ-2).

Иммунологическая память, иммунологическая толерантность

Иммунологическая память основана на наличии Т- и В-клеток памяти, которые образуются при первичном введении антигена (первичном иммунном ответе). Клетки памяти быстро пролиферируют под влиянием специфического антигена: появляется большая популяция эффекторных клеток, увеличивается синтез антител и цитокинов. За счет клеток памяти более быстро и эффективно удаляются повторно введенные антигены (при вторичном иммунном ответе). При вторичном иммунном ответе значительно возрастает скорость образования, количество и аффинность IgG (рис. 7.23). Иммунологическая память при некоторых инфекциях (оспа, корь и др.) может сохраняться годами и пожизненно.

Иммунологическая толерантность — отсутствие иммунного ответа при наличии в организме антигенов (толерогенов), до-

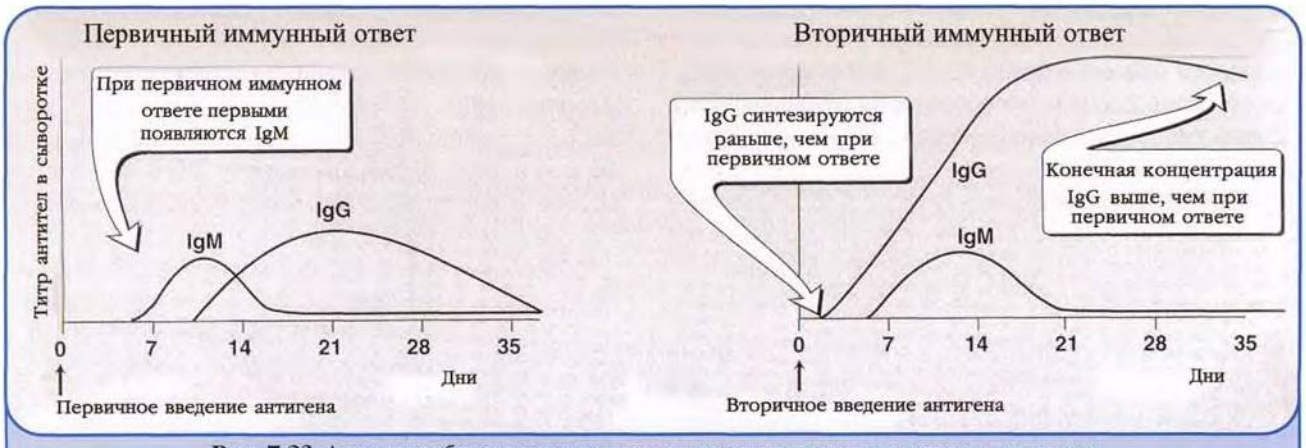


Рис. 7.23. Антителообразование при первичном и вторичном иммунном ответе

ступных лимфоцитам. Наиболе толерогенными являются растворимые антигены, так как не вызывают у антигенпрезентирующих клеток экспрессию соответствующих костимулирующих молекул для иммунного ответа.

Естественная иммунологическая толерантность обусловлена отрицательной селекцией аутореактивных клонов лимфоцитов. Толерантность к собственным антигенам организма развивается в процессе онтогенеза за счет уничтожения аутореактивных клонов лимфоцитов. Т-лимфоциты подвергаются негативной селекции в тимусе, а большинство В-лимфоцитов — в костном мозге (см. рис. 7.2). Антигены так называемых «забарьерных органов» в норме не вызывают аутоиммунного ответа потому, что не контактируют с клетками иммунной системы; при травме, длительной инфекции эти антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ против антигенов «забарьерного органа».

Искусственная иммунологическая толерантность возможна: при введении чужеродных антигенов плоду или сразу после рождения (т. е. в период «иммунологической незрелости»); при разрушении или подавлении иммунной системы в результате облучения, введения цитотоксических агентов и др.

Иммунологическая толерантность развивается по следующим направлениям: делеция клона лимфоцитов, связавших антиген своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз; анергия клона лимфоцитов из-за отсутствия активации лимфоцитов, связавших антиген своими Т- или В-клеточными рецепторами. Т-лимфоцит не отвечает на антиген, если при его представлении у антигенпрезентирующей клетки не экспрессируются костимулирующие молекулы B7 (CD80 и CD86).

Аллергия: ГНТ, ГЗТ

Аллергия (от греч. *allos* — другой) — специфическая повышенная чувствительность к антигенам (аллергенам) в результате неадекватной реакции иммунной системы. Аллергия может проявлятся по типу гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа.

— Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) — гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов (табл. 7.3). Развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развивается зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.

К ГНТ относятся I, II и III типы аллергических реакций (по Джеллу и Кумбсу): *I тип — анафилактический*, обусловленный главным образом действием IgE; *II тип — цитотоксический*, обусловленный действием IgG, IgM; *III тип — иммунокомплексный*, развивающийся при образовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами. В отдельный тип выделяют *антирецепторные реакции*.

— Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) относится к *IV типу* аллергии (по Джеллу и Кумбсу). Она обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирущими клеточный иммунитет. Развивается гл. обр. через 1–3 суток после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.

Основные типы реакций гиперчувствительности

I тип — анафилактический. При первичном контакте с антигеном образуются IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам (рис. 7.24). Повторно введенный антиген перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их дегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов аллергии.

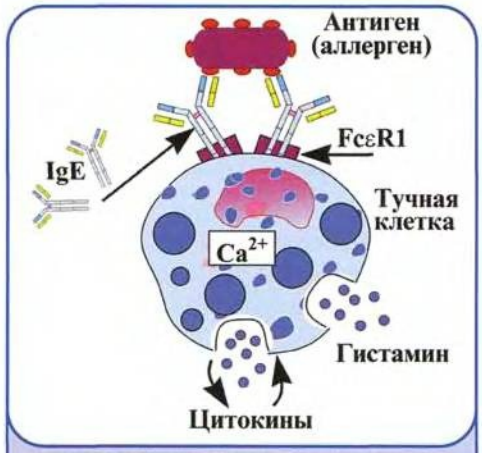


Рис. 7.24. Анафилактический тип

II тип — цитотоксический. Антиген, расположенный на клетке «узнается» антителами классов IgG, IgM. При взаимодействии типа «клетка-антиген-антитело» происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям (рис. 7.25): комплемент-зависимый цитолиз (А); фагоцитоз (Б); антителозависимая клеточная цитотоксичность (В).

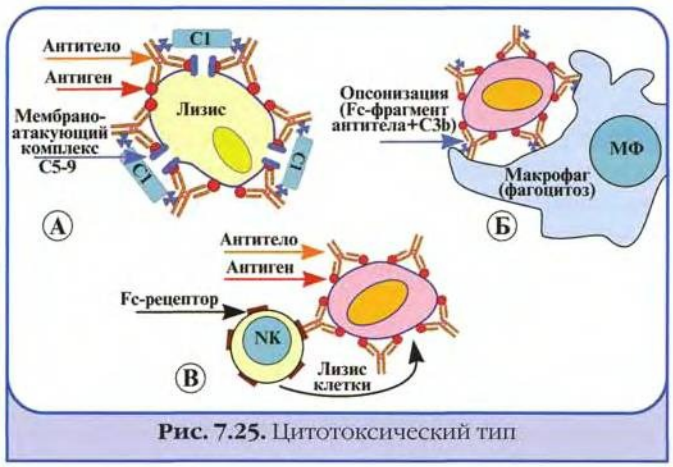


Рис. 7.25. Цитотоксический тип

III тип — иммунокомплексный. Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов (рис. 7.26), базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.

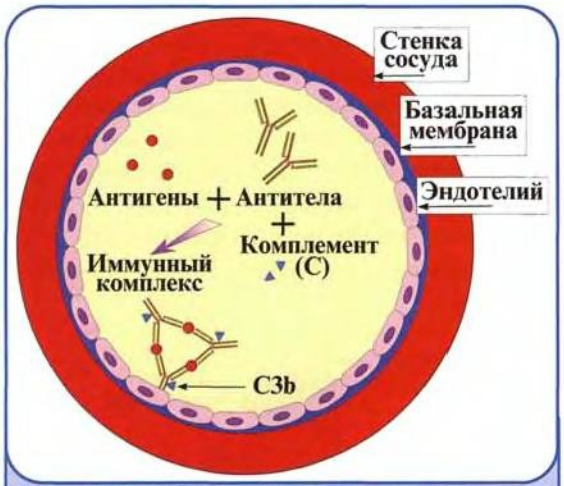


Рис. 7.26. Иммунокомплексный тип

IV тип — гиперчувствительность замедленного типа. Этот тип обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирущими клеточный иммунитет (рис. 7.27).

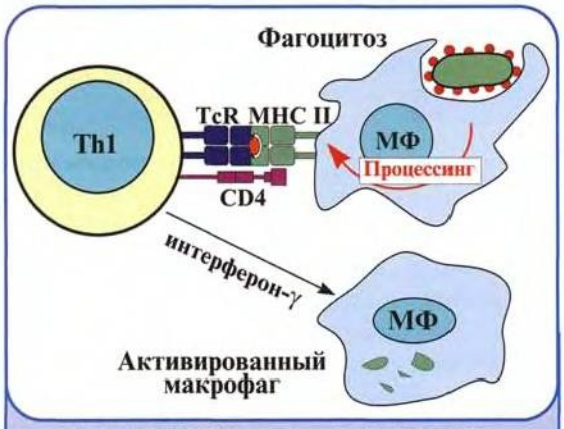


Рис. 7.27. ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа)

I тип гиперчувствительности — анафилактический, при котором первичное поступление аллергена вызывает продукцию плазмацитами IgE, IgG4.

— Выработку IgE-антител стимулируют IL-4 и IL-10, выделяемые Th2, а угнетают — γ-интерферон и IL-2, выделяемые Th1. Синтезированные IgE прикрепляются Fc-фрагментом к Fc-рецепторам (FcεR1) базофилов в крови и тучных клеток в слизистых оболочках, соединительной ткани. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестная сшивка FcεR1 антигеном), вызывающие дегрануляцию клеток (рис. 7.28).

— Из гранул в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы: вазоактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), продукты липидного обмена (лейкотриены, простагландины и фактор, активирующий тромбоциты), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF, TNF-α).

— Хемотаксические факторы привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги. Так, эозонинофильные хемотаксические факторы (ECF) привлекают эозинофилы, которые выделяют ферменты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий. Тромбоциты тоже выделяют медиаторы аллергии.

Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, отек, зуд и т. д.

Клинические проявления гиперчувствительности I типа.

Клинические проявления гиперчувствительности I типа могут протекать на фоне атопии. Атопия — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.

Анафилактический шок — протекает остро с развитием коллапса, отеков, спазма гладкой мускулатуры; часто заканчивается смертью. *Крапивница* — увеличивается проницаемость сосудов, кожа краснеет, появляются пузыри, зуд. *Ангиоэдема* — отек подкожных и субмукозных тканей; часто сочетается с крапивницей. *Аллергический ринит* или *риноконъюнктивит* — развивается отек, раздражается слизистая оболочка. *Поллиноз* (сенная лихорадка) — аллергия к пыльце растений, проявляющаяся в вазомоторных проявлениях слизистых оболочек (ринитах, конъюнктивитах) и бронхоспазме. *Бронхиальная астма* — развиваются воспаление, бронхоспазм, усиливается секреция слизи в бронхах. *Пищевая аллергия* — развиваются тошнота, диарея, зуд, сыпь, анафилаксия.

Реакция Прауснитца—Кюстнера. I тип гиперчувствительности можно пассивно перенести с помощью антител. Впервые пассивный перенос иммунореагента аллергии с сывороткой

Таблица 7.3. Виды аллергенов — низкомолекулярных белков или гаптенов, вызывающих аллергические реакции

Ингаляционные:	а) растительного происхождения, например пыльца растений вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма
	б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.)
	в) бытовые аллергены (пыль и др.)
Пищевые:	яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси
Лекарственные:	антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
Инфекционные:	антигены бактерий, грибов, простейших
Промышленные:	полимеры, пестициды, металлы и др.

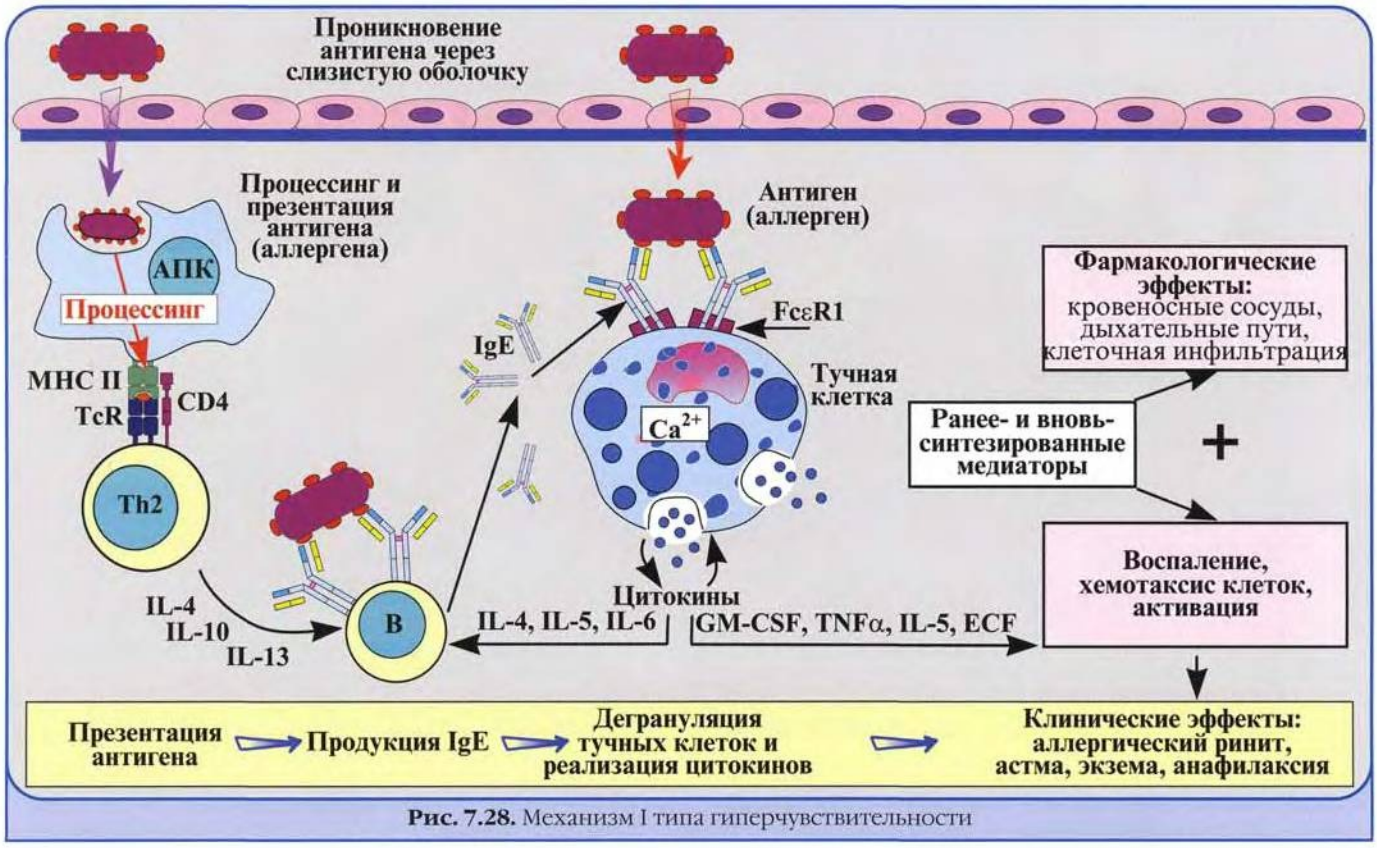


Рис. 7.28. Механизм I типа гиперчувствительности

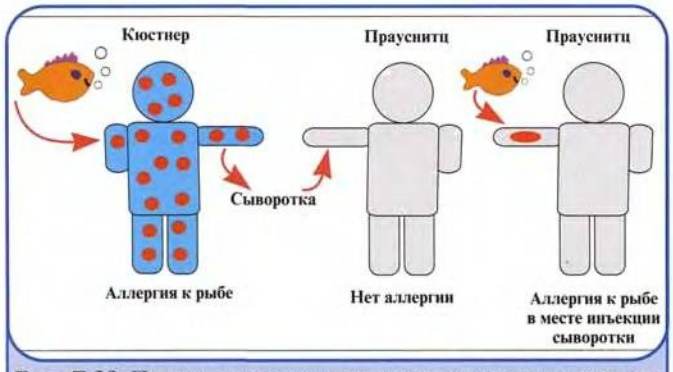


Рис. 7.29. Перенос аллергии с помощью сыворотки крови больного аллергией (реакция Прауснитца — Кюстнера)



Рис. 7.30. Скарификационная кожная проба. Реакцию учитывают через 15–20 мин (ГНТ) после внесения в царапину аллергена: при положительной реакции появляется волдырь (от 2 до 10 мм и более) с гиперемией; при отрицательной реакции — волдырь, выраженная гиперемия отсутствуют (результаты сравнивают с контролем — реакцией на растворитель аллергена и на гистамин)

крови больного продемонстрировал немецкий бактериолог Прауснитц. Он вводил в собственную кожу сыворотку крови Кюстнера (немецкий гинеколог), страдавшего аллергией к рыбе. Введение в тот же участок кожи аналогичного аллергена приводило к развитию волдырей. Данная проба получила название реакция Прауснитца — Кюстнера: IgE-антитела к аллергену, введенные от больного здоровому человеку, фиксируются на тучных клетках и при последующем введении аллергена происходит его связывание с данными тучными клетками с освобождением гистамина и других активных субстанций.

Лабораторная диагностика. Определение в крови больного: общего IgE, IgE- и IgG-антител к предполагаемым аллергенам; уровня гистамина, триптазы, интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-4). У больных поллинозом при обострении в мазках из носа возрастает количество эозинофилов от 10 % до 100 % (норма — не более 2 %). Возможна эозинофилия в крови. Кожные тесты (рис. 7.30) с атопическими аллергенами: пыльцевыми, бытовыми, пищевыми, эпидермальными и др. Провокационные назальные, ингаляционные и другие тесты.

II тип гиперчувствительности — цитотоксический. Эндогенные антигены или экзогенные химические вещества, лекарственные препараты (гаптены), прикрепленные к мембранам клеток, могут привести ко II типу гиперчувствительности. Она обусловлена антителами классов IgM или IgG и комплементом (комплементзависимый цитолиз). Фагоциты и К-клетки также могут принимать участие в виде антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Время реакции — минуты или часы.

Ко II типу гиперчувствительности близки антирецепторные реакции (так называемый V тип гиперчувствительности),

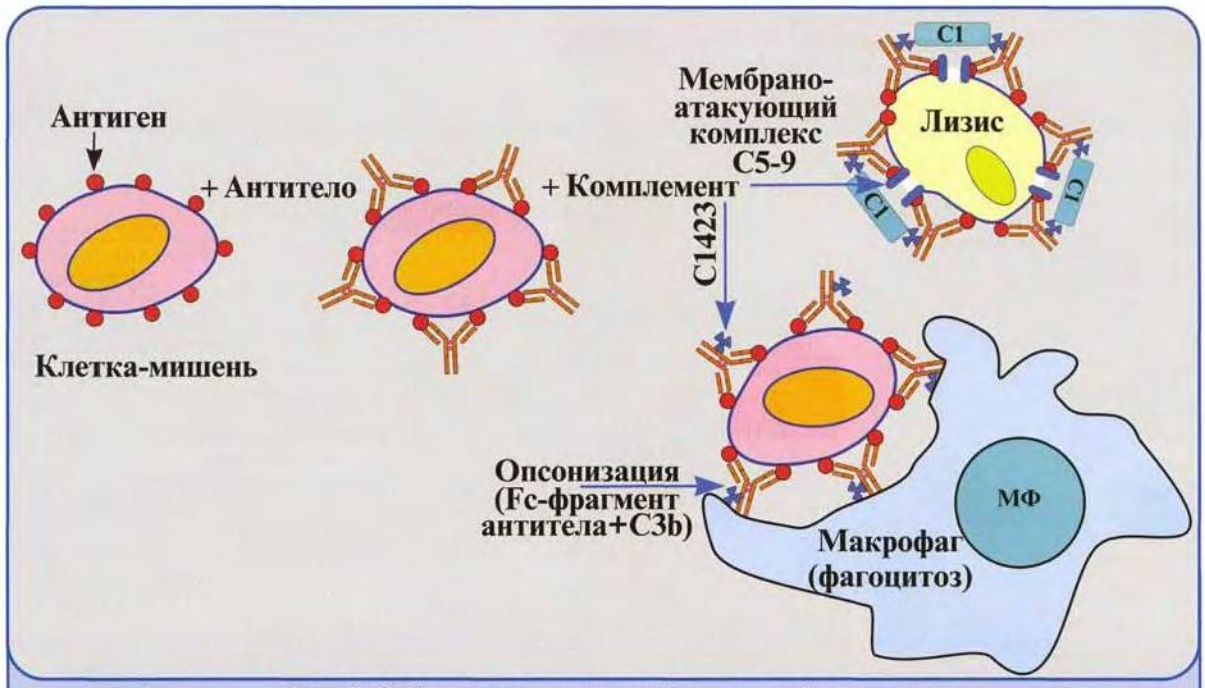


Рис. 7.31. Комплемент-зависимый цитолиз и фагоцитоз

основой которых являются антирецепторные антитела, например антитела против рецепторов к гормонам.

Разновидностями цитотоксического типа являются: цитолиз, фагоцитоз и антителозависимая клеточная цитотоксичность.

— *Цитолиз*, опосредованный комплементом. Антитела прикрепляются к антигенам поверхности клеток. Затем к Fc-фрагменту антител присоединяется комплемент (С), который активируется по классическому пути с образованием анафилатоксинов (С3а, С5а) и мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из компонентов С5-9 (см. рис. 7.6). Происходит комплементзависимый цитолиз (рис. 7.31).

— *Фагоцитоз*. Фагоциты могут поглощать и (или) разрушать опсонизированные антителами и комплементом (С3b) клетки-мишени, содержащие антиген (рис. 7.31).

— *Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)* — лизис NK-клетками клеток-мишеней, опсонизированных антителами. NK-клетки присоединяются к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, которые связались с антигенами клеток-мишеней (рис. 7.32).

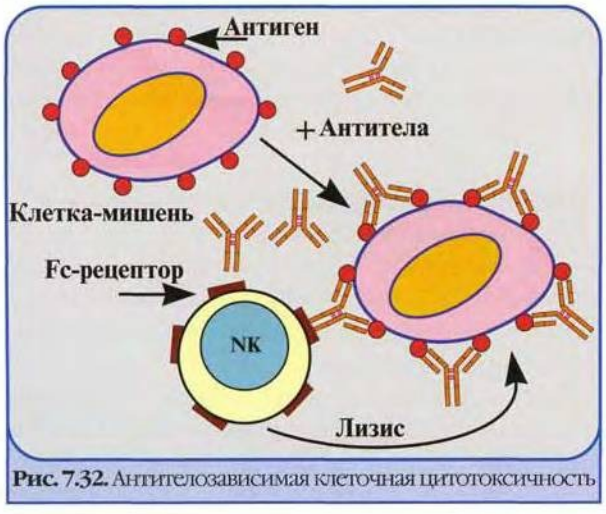


Рис. 7.32. Антителозависимая клеточная цитотоксичность

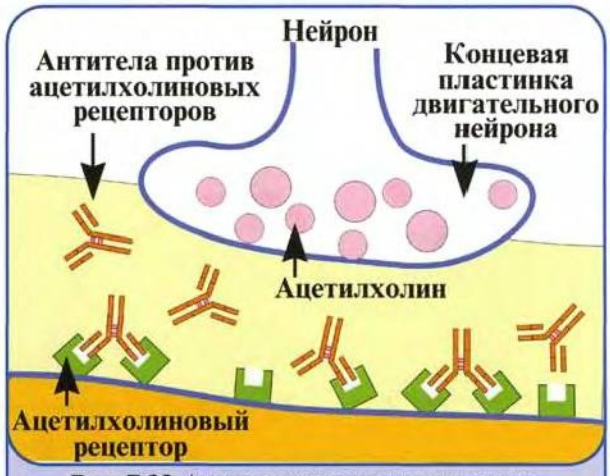


Рис. 7.33. Антирецепторные антитела при злокачественной миастении

Клинические проявления. По II типу гиперчувствительности развиваются некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей: злокачественная миастения (рис. 7.33), аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, синдром Гудпасчера, аутоиммунный гипертиреоидизм, инсулинозависимый диабет II типа.

Аутоиммунную гемолитическую анемию вызывают антитела против Rh-антигена эритроцитов; эритроциты разрушаются в результате активации комплемента и фагоцитоза. *Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения* сопровождаются появлением антител против лекарства — гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген. *Вульгарную пузырчатку* (в виде пузырей на коже и слизистой оболочке) вызывают ау-

тоантитела против молекулы межклеточной адгезии. *Инсулинозависимый диабет* (II типа) обусловлен аутоантителами, блокирующими рецепторы для инсулина, что сопровождается гипергликемией и кетоацидозом. *Синдром Гудпасчера* в виде нефрита в сочетании с кровоизлияниями в легких вызывают аутоантитела против базальной мембраны клубочковых капилляров. При *злокачественной миастении*, сопровождающейся выраженной слабостью, образуются антитела (аутоантитела) против рецепторов ацетилхолина на клетках мышц (рис. 7.33). Антитела блокируют связывание ацетилхолина рецепторами, что ведет к мышечной слабости. Другие аутоантитела, наоборот, вместо блокады оказывают стимулирующий эффект. Например, при *аутоиммунном гипертиреоидизме (болезни Грейвса)* антитела к рецепторам для ТТГ (тиреотропного гормона), имитируя действие ТТГ, стимулируют функцию щитовидной железы.

Лабораторная диагностика. Включает определение циркулирующих противотканевых антител, а также определение с помощью РИФ наличия антител и комплемента в поврежденных участках (биопсия).

III тип гиперчувствительности — иммунокомплексный, основанный на образовании растворимых иммунных комплексов (антиген—антитело и комплемент) с участием IgG, реже — IgM (рис. 7.34).

Первичными компонентами III типа гипрчувствительности являются растворимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафилатоксины C4a, C3a, C5a). При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. Повреждения обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, иммунными комплексами, комплементом. Привлекаются провоспалительные цитокины, включая TNF-α и хемокины. На поздних стадиях в процесс вовлекаются макрофаги.

Реакция может быть общей (например, сывороточная болезнь) или вовлекать отдельные органы, ткани, включая кожу (например, системная эритематозная волчанка, реакция Артюса), почки (например, волчаночный нефрит), легкие (например, аспергиллез) или другие органы. Эта реакция может быть обусловлена многими микроорганизмами. Она развивается через 3–10 часов после экспозиции антигена, как в реакции Артюса. Антиген может быть экзогенный (хронические бактериальные, вирусные, грибковые или протозойные инфекции) или эндогенный, как при системной эритематозной волчанке.

Сывороточная болезнь происходит при введении высоких доз антигена, например лошадиной противостолбнячной сыворотки. Через 6–7 дней в крови появляются антитела против лошадиного белка, которые, взаимодействуя с данным антигеном, образуют иммунные комплексы, откладывающиеся в стенках кровеносных сосудов и тканях. Развиваются системные васкулиты, артриты (отложение комплексов в суставах), нефрит (отложение комплексов в почках).

Реакция Артюса развивается при повторном внутрикожном введении антигена, который локально образует иммунные комплексы с ранее накопившимися антителами. Проявляется отеком, геморрагическим воспалением и некрозом.

Лабораторная диагностика. Исследуют биоптаты тканей для выявления отложений иммуноглобулинов и комплемента с помощью РИФ. В иммунных комплексах, осажденных полиэтиленгликолем из крови, определяют IgG.

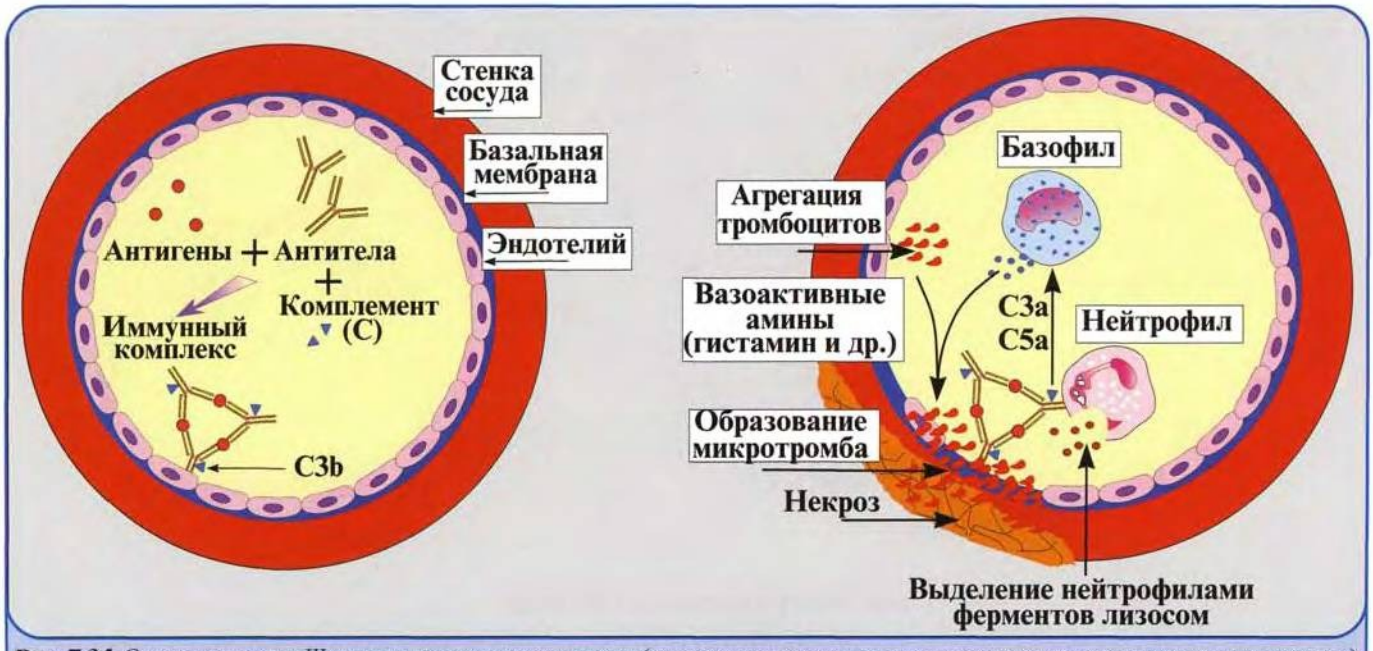


Рис. 7.34. Стадии развития III типа гиперчувствительности (отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов)

Таблица 7.4. Различают три формы гиперчувствительности IV типа

Форма ГЗТ	Время реакции	Гистология	Клиника
Контактная	48–72 ч	Лимфоциты, позднее — макрофаги	Экзема. Отеки
Туберкулиновая	48–72 ч	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местная индурация
Гранулематозная	21–28 сут	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки. Фиброз	Уплотнение в коже, легких и др.

Лекарства, косметические препараты, низкомолекулярные вещества (гаптены) могут соединяться с белками тканей, образуя комплексный антиген с развитием контактной ГЗТ. Инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия, туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются развитием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (рис. 7.35): туберкулинами, лепромином, бруцеллином, тулярином, токсоплазмином и др.



Рис. 7.35. Кожно-аллергическая проба

IV тип — гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), обусловленная макрофагами и Th1-лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета (рис. 7.27).

ГЗТ развивается главным образом через 1–3 суток после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.

Лабораторная диагностика. Включает постановку кожных тестов (аппликационных или patch-тестов), гистологическое изучение кожи.

Цитокины

Цитокины — белки главным образом активированных клеток иммунной системы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия. К цитокинам относятся интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ), факторы некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующие факторы (КСФ), факторы роста, хемокины.

Цитокины действуют по эстафетному принципу: воздействие цитокина на клетку вызывает образование ею других цитокинов (цитокиновый каскад). Особенностями цитоки-

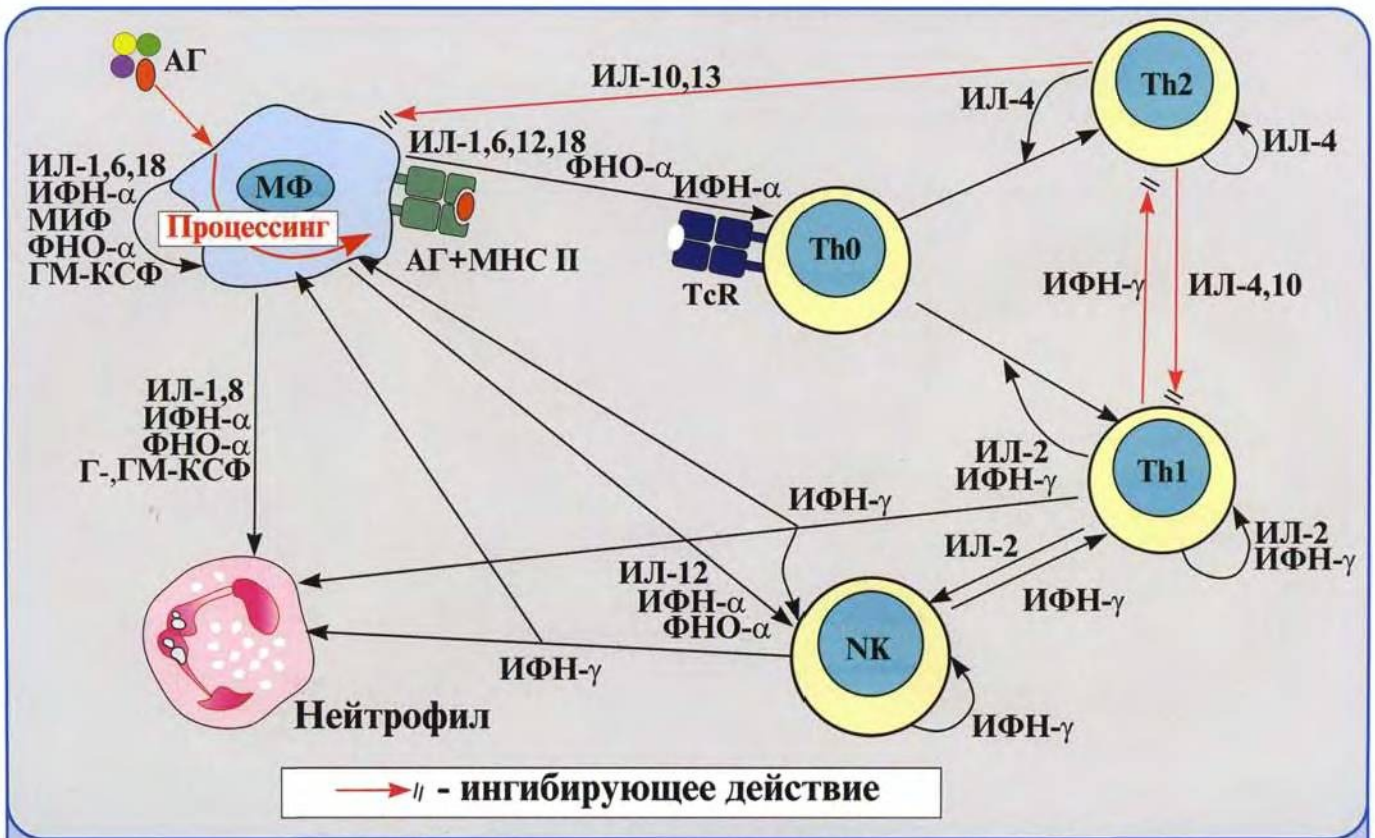


Рис. 7.36. Аутокринно-паракринная регуляция иммунного ответа

нов являются: 1) высокая идентичность их биологического эффекта, например, для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18; 2) способность отдельных групп цитокинов взаимодействовать с одной и той же рецепторной субъединицей, что характерно для новых интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-19 — ИЛ-25).

Различают интракринный, аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы действия цитокинов.

1) Интракринный механизм — действие цитокинов внутри клетки-продуцента; связывание цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами.

2) Аутокринный механизм — действие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку. Например, интерлейкины-1, -6, -18, ФНО-α являются аутокринными активирующими факторами для моноцитов/макрофагов (рис. 7.36).

3) Паракринный механизм — действие цитокинов на близкорасположенные клетки и ткани. Например, ИЛ-1, -6, -12 и -18, ФНО-α, продуцируемые макрофагом, активируют Т-хелпер (Th0), распознающий антиген и МНС макрофага.

4) Эндокринный механизм — действие цитокинов на расстоянии от клеток-продуцентов. Например, ИЛ-1, -6 и ФНО-α, помимо ауто- и паракринных воздействий, могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие, пирогенный эффект, индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсико-септических состояниях.

Интерлейкины (ИЛ) — цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами. Описано свыше 25 интерлейкинов. Идентифицированы новые интерлейкины: ИЛ-19 — ИЛ-27.

ИЛ-1 продуцируется макрофагами и, в меньшей степени, — дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, NK, кератиноцитами, некоторыми клонами Th2. Он стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов, стимулирует образование молекул МНС и образование гепатоцитами белков острой фазы. Усиливает функции нейтрофилов и NK. Оказывает провоспалительное и пирогенное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.

ИЛ-2 вырабатывается Т-лимфоцитами, главным образом. Th1, а также цитотоксическими лимфоцитами ($CD8^+$) 1 порядка. Активирует дифференцировку Th1 и Т-киллеров, стимулирует NK и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

ИЛ-3 продуцируется Т-лимфоцитами и стволовыми клетками. Является ростовым фактором стволовых и ранних предшественников гемопоэтических клеток.

ИЛ-4 продуцируется Th2, В-лимфоцитами и тучными клетками. Стимулирует дифференцировку Th0 в Th2 и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, NK, а также продукцию ИФН-γ и противоопухолевую активность макрофагов.

ИЛ-5 синтезируется Th2. Способстует пролиферации и дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов, усиливает продукцию IgA, активирует эозинофилы.

ИЛ-6 вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов. Активирует образование гепатоцитами белков острой фазы, оказывает провоспалительное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.

ИЛ-7 продуцируется стромальными клетками костного мозга и тимуса. Является ростовым фактором пре-В- и пре-Т-лимфоцитов.

ИЛ-8 синтезируется моноцитами, макрофагами, фибробластами. Вызывает миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала. Стимулирует ангиогенез.

ИЛ-9 продуцируется главным образом Т-лимфоцитами. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, активирует тучные клетки, усиливает эффекты эритропоэтина.

ИЛ-10 синтезируется Th2, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами второго порядка и макрофагами. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН-γ клетками Th1, угнетает клеточный иммунный ответ, продукцию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-11 продуцируется стромальными клетками костного мозга. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гемопоэза, колониеобразование мегакариоцитов, увеличивает количество тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови. Угнетает продукцию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-12 продуцируется моноцитами, макрофагами и, в меньшей степени, В-лимфоцитами и дендритными клетками. Стимулирует рост и дифференцировку Th (Th0 => Th1), Т-киллеров, NK. Индуцирует продукцию ИФН-γ Т-лимфоцитами и NK, угнетает апоптоз Th1, синтез IgE. Вместе с ИЛ-4 регулирует баланс Th1 и Th2.

ИЛ-13 синтезируется Th2 и тучными клетками. Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, подавляет функцию моноцитов/макрофагов, в частности секрецию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-14 продуцируется в основном Т-лимфоцитами. Усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и подавляет продукцию иммуноглобулинов.

ИЛ-15 вырабатывается моноцитами, эпителиоцитами и гладкомышечными клетками. По действию на Т-лимфоциты ИЛ-15 сходен с ИЛ-2, что объясняется способностью специфически связываться с ИЛ-2-рецепторами. Активирует NK и В-лимфоциты.

ИЛ-16 синтезируется эозинофилами и $CD8^+$ Т-лимфоцитами. Активирует хемотаксис $CD4^+$ Т-лимфоцитов.

ИЛ-17 продуцируется активированными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, а также NK. Основными клетками-мишенями цитокина являются эпителиоциты, эндотелиоциты и фибробласты. Он усиливает выработку ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного КСФ, простагландина Е2, увеличивает экспрессию ICAM-1, стимулирует активность фибробластов.

ИЛ-18 образуется активированными макрофагами, а также гепатоцитами. Стимулирует синтез Т-лимфоцитами ИФН-γ, макрофагами — ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО. Кроме того, он активирует NK.

Факторы некроза опухоли (ФНО). Различают: собственно фактор некроза опухоли, или ФНО-α; лимфотоксины, или ФНО-β. ФНО-α продуцируется макрофагами, а также тучными клетками и лимфоцитами. Он обусловливает развитие токсического шока и кахексии (старое название — кахектин), индуцирует острофазные белки и стимулирует ангиогенез. Может индуцировать апоптоз. Способен вызывать геморрагический некроз ряда опухолей. ФНО-β продуцируется Т- и В-лимфоцитами, обладает аналогичным действием.

Интерфероны (ИФН) — гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы. Блокируют репродукцию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии клеток иммунной системы. Различают две серологические группы интерферонов: I тип — ИФН-α и ИФН -β; II тип — ИФН-γ. Интерфероны I типа оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты, в то время как интерферон II типа регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность.

— ИФН-α и ИФН-β , отличаясь по структуре и клеткам-продуцентам, обладают практически одинаковым механизмом действия. В норме ИФН-α продуцируется мононуклеарными фагоцитами (отсюда одно из названий — «лейкоцитарный ИФН»), а ИФН-β — фибробластами («фибробластный ИФН»). Под воздействием микроба они секретируются многими клетками. Усиливают продукцию ИФН пирогенное действие ИЛ-1 и понижение pH в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры. Защитное действие ИФН I типа реализуется посредством ингибирования репликации РНК или ДНК под воздействием олигоаденилат-синтетазы, которую продуцируют интерферонсодержащие клетки. ИФН I типа, связываясь со здоровыми клетками, защищает их от вирусов. Антивирусное действие ИФН I типа может обуславливаться и тем, что он способен угнетать клеточную пролиферацию, препятствуя синтезу аминокислот, например триптофана. Этот механизм, а также способность индуцировать программированную клеточную гибель некоторых опухолей лежат в основе противоопухолевого действия ИФН I типа. Кроме того, ИФН I типа усиливает литическое действие NK на клетки-мишени, в т. ч. трансформированные клетки, индуцирует экспрессию антигенов МНС I и, наоборот, подавляет формирование тех же антигенов МНС II.

— ИФН-γ («иммунный ИФН») продуцируется Т-лимфоцитами и NK. Стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов. Усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II. Стимулирует дифференцировку Th0 в Th1. Иммунный ИФН вместе со своим антагонистом ИЛ-4 поддерживает баланс Thl/Th2. Помимо этого, ИФН-γ регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также некоторых инфицированных и трансформированных клеток. Так, он индуцирует апоптоз активированных макрофагов, кератиноцитов, гепатоцитов, клеток костного мозга, эндотелиоцитов и подавляет апоптоз периферических моноцитов и герпес-инфицированных нейронов.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) — цитокины, регулирующие деление, дифференцировку костномозговых стволовых клеток и предшественников клеток крови. Кроме того, они могут стимулировать дифференцировку и функциональную активность некоторых клеток вне костного мозга.

— Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) продуцируется в основном макрофагами, а также фибробластами. Стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.

— Макрофагальный КСФ (М-КСФ) вырабатывается моноцитами, в меньшей степени — эндотелиальными клетками и фибробластами. Активирует пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.

— Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ) продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гранулоцитов и макрофагов, активирует макрофаги и гранулоциты, пролиферацию Т-клеток. Участвует в стимуляции дифференцировки кроветворных предшестенников в антигенпрезентирующие дендритные клетки.

Трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β) — полифункциональный ростовой фактор, к которому относятся также факторы роста фибробластов, тромбоцитов, эндотелия, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный ростовой фактор и др. ТФР-β продуцируется многими клетками (основные продуценты — макрофаги), в т. ч. некоторыми опухолевыми клетками. ТФР-β — мощный деактивирующий фактор для моноцитов/макрофагов, существенно снижающий их цитотоксическую и цитокин-продуцирующую активность, а также экспрессию на их поверхности молекул МНС. В этом отношении он действует синергично с другими макрофаг-деактивирующими цитокинами (ИЛ-4, -10 и -13). ТФР-β относят к преимущественно противовоспалительным цитокинам, благодаря его способности снижать продукцию нитросоединений, реакционно-способных радикалов и провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Однако в ряде случаев он способен оказывать и провоспалительные эффекты.

Регулирует процессы программированной клеточной гибели нормальных и трансформированных клеток. ТФР-β угнетает апоптоз Th1, а вместе с ИЛ-2 ингибирует апоптоз Th2. Вероятно, ТФР-β, угнетая апоптоз клеток иммунной системы, играет важную роль в генерации клеток памяти. Избыточная активность этого и некоторых других ростовых факторов может приводить к гиперпролиферативным процессам, таким как гломерулонефрит, склерозирование кожи, цирроз печени и др., а также к прогрессирующему опухолевому росту. ТФР-β — один из медиаторов, обуславливающих иммуносупрессию при неопластических заболеваниях.

Хемокины — низкомолекулярные цитокины (около 40 — MIP, MCP, RANTES, ИЛ-8 и др.), ответственные за хемотаксис клеток (привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты). Регулируют подвижность лейкоцитов.

Методы оценки иммунного статуса

Оценка Т-клеточной системы иммунитета (клеточного иммунитета)

1. Определение общего числа лимфоцитов.
2. Определение числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и их субпопуляций — хелперов ($CD4^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$).
3. Определение реакции Т-лимфоцитов на ФГА (Т-митоген) в реакции бластной трансформации (РБТЛ).
4. Определение соотношения $CD4^+$/ $CD8^+$.
5. Постановка кожных проб ГЗТ.
6. Дополнительные уточняющие методы:

— определение CD25 (рецептор ИЛ-2) и HLA-DR на Т-лимфоцитах;

— исследование продукции цитокинов (гамма-интерферона, интерлейкина-2,-4,-6 и ФНО); определение пролиферативного ответа на специфический антиген в РБТЛ;

— определение готовности клеток к апоптозу по апоптозному антигену Fas — CD95, находящемуся на Т-хелперах; на $CD8^+$-лимфоцитах имеется Fas-лиганд — FasL (см. рис. 7.17).

Оценка В-клеточной системы иммунитета (гуморального иммунитета)

1. Определение числа В-лимфоцитов ($CD20^+$ или $CD19^+$).

2. Определение количества неспецифических иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE).

3. Определение циркулирующих в крови иммунных комплексов.

4. Определение функциональной активности лимфоцитов с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на В-клеточный митоген.

5. Дополнительные уточняющие методы:

— определение количества специфических иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE);

— определение продукции интерлейкина-6;

— определение секреторного IgA.

Показатели системы комплемента

Определение компонентов комплемента (C1q, C1, C3, C4, C5 и др.) в сыворотке крови и фунциональной активности комплемента (CH50).

Система фагоцитов (нейтрофилов)

1. Определение числа нейтрофилов.

2. Определение фагоцитарного числа (процент клеток, участвующих в фагоцитозе) и индекса фагоцитоза (число микробов, захваченных одной клеткой).

3. Определение бактерицидности фагоцитов (по НСТ-тесту и др.).

4. Дополнительные уточняющие методы:

— определение активности хемотаксиса фагоцитов;

— определение способности нейтрофилов к адгезии к пластику и наличия клеток с адгезивными молекулами CD11/CD18.

Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы — иммунотропные препараты (табл. 7.5), восстанавливающие функции иммунной системы путем ее нормализации (иммунокорректоры), изменяющие активность иммунной системы в сторону повышения (иммуностимуляторы) или понижения (иммунодепрессанты) ее активности.

Иммуностимуляторы применяют для нормализации или повышения функций иммунной системы при иммунодефицитных состояниях; иммунодепрессанты — для подавления функций иммунной системы, при иммунопатологии и трансплантации органов и тканей.

Нормальная микрофлора тела человека и ее значение

Организм человека заселен (колонизирован) примерно 500 видами микроорганизмов, составляющими его нормальную микрофлору, в виде сообщества микроорганизмов (микробиоценоз). Они находятся в состоянии равновесия (эубиоза) друг с другом и организмом человека. Большинство этих микроорганизмов являются комменсалами, не причиняющими вреда человеку. Микрофлора колонизирует поверхность тела и полости, сообщающиеся с окружающей средой. В норме микроорганизмы отсутствуют в легких, матке и внутренних органах. Различают постоянную и транзиторную микрофлору. Постоянная (резидентная, индигенная, или автохтонная) микрофлора представлена микроорганизмами, постоянно присутствующими в организме. Транзиторная (непостоянная, или аллохтонная) микрофлора неспособна к длительному существованию в организме.

Постоянную микрофлору можно разделить на облигатную и факультативную. Облигатная микрофлора (бифидобактерии, лактобактерии, пептострептококки, кишечные палочки и др.) является основой микробиоценоза, а факультативная микрофлора (стафилококки, стрептококки, клебсиеллы, клостридии, некоторые грибы и др.) включает меньшую часть микробиоценоза.

Количество микроорганизмов у взрослого человека составляет около 10^{14} особей, причем преобладают в значительной степени облигатные анаэробы. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, заключены в высокогидратированный экзополисахаридно-муциновый матрикс, образуя биологическую пленку, устойчивую к различным воздействиям.

Микрофлора кожи. На коже, в ее более глубоких слоях (волосяных мешочках, протоках сальных и потовых желез), анаэробов в 2–10 раз больше, чем аэробов. Кожу колонизируют грамположительные бактерии (пропионибактерии, коринеформные бактерии, эпидермальные стафилококки и другие коагулазоотрицательные стафилококки*, микрококки, пептострептококки, стрептококки, Dermabacter hominis), дрожжеподобные грибы рода Malassezia;, реже встречается транзиторная микрофлора (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes и др.). При ослаблении организма на коже возрастает количество грамотрицательных бактерий.

В норме на 1 $см^2$ кожи приходится менее 80 000 микроорганизмов, и это количество не увеличивается в результате действия бактерицидных стерилизующих факторов. Например, в поте кожи обнаружены: иммуноглобулины классов A и G, трансферин, лизоцим, органические кислоты и другие противомикробные вещества. Низкий уровень pH (5,5), низкая температура кожи также ограничивают размножение микроорганизмов. Более увлажненные участки кожи колонизируются наибольшим количеством микроорганизмов (10^6 на 1 $см^2$), например, в паховых складках, межпальцевых пространствах, подмышечных впадинах. Усиленный рост микроорганизмов происходит при загрязнении кожи; при ослаблении организма размножающиеся там микроорганизмы определяют запах тела.

Микрофлора кожи имеет большое значение в распространении микроорганизмов в воздухе. В результате десквамации (шелушения) кожи несколько миллионов чешуек, несущих каждая несколько микроорганизмов, загрязняют окружающую среду.

Микрофлора конъюнктивы. На конъюнктиве глаза имеется небольшое количество коринеформных бактерий и стафилококков. Незначительное количество микробов на конъюнктиве обусловлено действием лизоцима и других бактерицидных факторов слезной жидкости.

Микрофлора верхних дыхательных путей. В верхние дыхательные пути попадают пылевые частицы, нагруженные микроорганизмами, большая часть которых задерживается и по-

* S. hominis, S. haemolyticus, S. warneri, S. capitis (на лбу, лице), S. saprophyticus, S. caprae, S. saccharolyticus, S. pasteuri, S. lugdunensis, S. simulans, S. xylosis. S. auricularis колонизирует внешний слуховой канал.

Таблица 7.5. Характеристика основных иммуномодуляторов, применяемых в клинике

Наименование препарата	Применение препарата
I. Препараты микробного происхождения	
Продигиозан (липополисахарид B. prodigiosum)	Хронические инфекции (стимуляция интерфероногенеза, антителогенеза, активности фагоцитоза)
Пирогенал (липополисахарид Pseudomonas aeruginosa)	Хронические инфекции, иногда при аллергии, дерматозы
Рибомунил (рибосомы клебсиелл, стрептококков, Hemophylus influenzae и пептидогликан пневмококка)	Хронические инфекции — неспецифические заболевания дыхательных путей
Нуклеинат натрия (натриевая соль нуклеиновой кислоты дрожжей)	Хронические инфекции, лейкопении
II. Пептидные препараты	
Тактивин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин (препараты из экстракта тимуса крупного рогатого скота)	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета (иммуномодуляция Т-системы лимфоцитов)
Вилозен (препарат из экстракта тимуса крупного рогатого скота)	Назначают при аллергических болезнях верхних дыхательных путей
Миелопид (комплекс пептидов из костного мозга свиней)	Заболевания с поражением гуморального иммунитета (иммуномодуляция В-системы лимфоцитов)
Иммунофан (гексапептид, синтетическое производное тимопоэтина)	Профилактика и лечение иммунодефицитов, при опухолях
III. Цитокины и препараты на их основе	
Препараты на основе интерферонов (ИФН)	
Интерферон альфа (Гриппферон)	Вирусные инфекции, опухоли
Интерферон бета-1а (Авонекс)	
Интерферон бета-1b (Бетаферон)	
Интерферон альфа-2а (Роферон Ф)	
Интерферон альфа-2b (Реальдирон)	
Интерферон альфа-2b (Эберон)	
Рекомбинантный человеческий ИФН бета-1а (Ребиф22)	
Реаферон (рекомбинантный интерферон 2а)	
Интерферон лейкоцитарный человеческий	
Реаферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b)	
Лейкинферон (комплекс: интерферон альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа, МИФ)	
Препараты на основе интерлейкинов (ИЛ)	
Интерлейкин 1 бета (Беталейкин)	Опухоли
Рекомбинантный ИЛ-2 (Ронколейкин)	Опухоли, гнойно-септические процессы, травмы
IV. Синтетические препараты	
Левамизол, или декарис (2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2/1-b]-тиазол гидрохлорид)	Иммунодефициты, аутоиммунные процессы, опухоли
Ликопид (глюкозаминилтриптофан, производное мурамилпептидов)	Гнойно-воспалительные процессы, псориаз. Активация макрофагов
Полиоксидоний (N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина)	Стимуляция макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Иммунодефициты
Полудан (полиаденилуридиловая кислота)	Вирусные заболевания глаз
Кемантан (адамантантансодержащие соединения)	Иммунодефициты, синдром хронической усталости
Леакадин (2-карбамоилазиридин)	Лейкопении, тромбоцитопении
Диуцифон{пара-пара-(2,4-диоксо-6-метилпиримидинил-5-сульфоноаминодифинилсульфон}	Поражения Т-системы иммунитета

гибает в носо- и ротоглотке. Здесь растут бактероиды, коринеформные бактерии, гемофильные палочки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, нейссерии, пептококки, пептострептококки и др. Трахея, бронхи и альвеолы обычно стерильны.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта. Микрофлора пищеварительного тракта наиболее представительна по своему качественному и количественному составу. Микроорганизмы свободно обитают в полости пищеварительного тракта, а также колонизируют слизистые оболочки в виде биологической пленки.

Рот. В полости рта обитают многочисленные микроорганизмы. В 1 мл слюны обитает до 10^8 бактерий. Этому способствуют остатки пищи во рту, благоприятная температура (37 °С)

и щелочная реакция среды. Анаэробов больше, чем аэробов, в 100 раз и более. Здесь обитают разнообразные бактерии: бактероиды, превотеллы, порфиромонады, бифидобактерии, эубактерии, фузобактерии, лактобактерии, актиномицеты, гемофильные палочки, лептотрихии, нейссерии, спирохеты, стрептококки, стафилококки, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы и др. Обнаруживаются также грибы рода Candida и простейшие (Entamaeba gingivalis, Trichomonas tenax).

Бактерии имеют определенное топографическое распространение. Так, стрептококки располагаются неодинаково: на эпителии щек — S. mitior, на сосочках языка, в слюне — S. salivarius, на зубах — S. mutans. Актиномицеты присутствуют в больших количествах на языке, в десневых карманах, зубной бляшке и в слюне. Ассоцианты нормальной микрофлоры и продукты их жизнедеятельности образуют зубной налет.

Состав микрофлоры рта регулируется механическим действием слюны и языка; микроорганизмы смываются слюной со слизистой оболочки и зубов (человек проглатывает в день около литра слюны). Антимикробные компоненты слюны, особенно лизоцим, антитела (секреторный IgA), подавляют адгезию посторонних микробов к эпителиоцитам. С другой стороны, бактерии образуют полисахариды: S. sanguis и S. mutans преобразовывают сахарозу во внеклеточный полисахарид (глюканы, декстраны), участвующие в адгезии к поверхности зубов. Колонизации постоянной частью микрофлоры способствует фибронектин, покрывающий эпителиоциты слизистых оболочек. Он обладает сродством к грамположительным бактериям. При низком уровне фибронектина грамположительные бактерии замещаются на грамотрицательные.

Пищевод практически не содержит микроорганизмов.

Желудок. Микрофлора желудка представлена лактобациллами и дрожжами, единичными кокками и грамотрицательными бактериями. Концентрация бактерий меньше чем 10^3 бактерий на 1 мл. Она несколько беднее, чем, например, микрофлора кишечника, так как желудочный сок имеет низкое значение pH, неблагоприятное для жизни многих микроорганизмов. Желудок в норме — это своеобразная стерилизационная камера (соляная кислота, пепсиноген — предшественник пепсина и др.), подавляющая патогенные микроорганизмы.

При гастритах, язвенной болезни желудка обнаруживаются изогнутые формы бактерий, относящихся к роду Helicobacter, которые являются этиологическими факторами многих патологических процессов (гастрит, язвы, опухоли).

Тонкая кишка. В тонкой кишке находится 10^5–10^8 микроорганизмов на 1 мл содержимого. Здесь обнаруживаются бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, эубактерии, энтерококки, порфиромонады, превотеллы и анаэробные кокки.

Толстая кишка. Наибольшее количество микроорганизмов накапливается в толстой кишке. В 1 г фекалий содержится до 10^{12} микробных клеток. Около 95 % всех видов микроорганизмов составляют анаэробные бактерии.

Основными представителями микрофлоры толстой кишки являются: грамположительные анаэробные палочки (бифидобактерии, лактобациллы, эубактерии); грамположительные спорообразующие анаэробные палочки (клостридии перфрингенс и др.); энтерококки; грамотрицательные анаэробные палочки (бактероиды); грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки (кишечные палочки и сходные с ними бактерии сем. Enterobacteriaceae — цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, протей и др.); анаэробные грамположительные кокки (пептострептококки, пептококки, Gemella morbillorum). На эпителии успешно растут спирохеты.

В меньших количествах обнаруживаются фузобактерии, порфиромонады, превотеллы, пропионибактерии, вейлонеллы, стафилококки, синегнойная палочка и дрожжеподобные грибы рода Candida (C. glabrata, C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei). Количество простейших (Blastocystis hominis, Chilomastix mesnili, Endolimax nana, coli, hartmanni, Entamoeba polecki, Enteromonas hominis, Iodamoeba butschlii, Retortamonas intestinalis и Trichomonas hominis) колеблется в норме, в зависимости от диеты и действия факторов окружающей среды.

Рост посторонней микрофлоры задерживается в результате антагонистических свойств нормальной микрофлоры и блокирующего действия секреторного IgA. Кроме этого, у младенцев угнетающим действием обладает лактоферрин, поступающий с грудным молоком матери.

Микрофлора мочеполового тракта. Почки, мочеточники, мочевой пузырь, матка, простата обычно стерильны. Микрофлора наружных гениталий представлена эпидермальными стафилококками, коринеформными бактериями, зеленящими стрептококками, сапрофитическими микобактериями (Myc. smegmatis), кандидами и энтеробактериями. На слизистой оболочке передней уретры обоих полов встречаются в норме стафилококки, непатогенные нейссерии, коринеформные бактерии, сапрофитные трепонемы и др.

Микрофлора влагалища включает лактобактерии, бифидобактерии, бактероиды, пропионибактерии, порфириномонады, превотеллы, пептострептококки, коринеформные бактерии и др. Преобладают анаэробы: соотношение анаэробы/аэробы составляет 10/1. В репродуктивный период жизни преобладают грамположительные бактерии, а в период менопаузы она заменяется грамотрицательными бактериями. Примерно у 5–60 % здоровых женщин выявляются Gardnerella vaginalis; у 15–30 % — Mycoplasma hominis; у 5 % — бактерии рода Mobiluncus.

Состав микрофлоры зависит от многих факторов: менструального цикла, беременности и др. В клетках влагалищного эпителия накапливается гликоген (способствуют эндогенные эстрогены), расщепляемый лактобактериями с образованием молочной кислоты. Образующиеся органические кислоты подкисляют среду до pH 4–4,6. Подкисление лактобактериями вагинального секрета, продукция ими перекиси водорода и бактериоцинов ведет к подавлению роста посторонней микрофлоры.

Полость матки и мочевой пузырь в норме стерильны.

Значение микрофлоры организма человека

— Нормальная микрофлора является одним из факторов неспецифической резистентности организма. Она обладает антагонистическими свойствами против патогенной и гнилостной микрофлоры, так как продуцирует молочную, уксусную кислоты, антибиотики, бактериоцины; конкурирует с посторонней микрофлорой за счет более высокого биологического потенциала.

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

— Нормальная микрофлора участвует в переваривании и детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, что сравнимо с функцией печени.

— Нормальная микрофлора участвует в рециркуляции стероидных гормонов и желчных солей в результате экскреции метаболитов из печени в кишечник и последующего возврата в нее.

— Нормальная микрофлора выполняет морфокинетическую роль в развитии различных органов и систем организма, участвует в физиологическом воспалении слизистой оболочки и смене эпителия.

— Нормальная микрофлора выполняет антимутагенную функцию, разрушая концерогенные вещества в кишечнике. В то же время некоторые бактерии могут продуцировать сильные мутагены. Ферменты бактерий кишечника преобразуют искусственный подсластитель цикломат в активный канцероген (циклогексамин) для мочевого пузыря.

— Экзополисахариды (гликокаликс) микроорганизмов, входящие в состав биологической пленки, защищают микробные клетки от разнообразных физико-химических воздействий. Слизистая оболочка кишечника также находится под защитой биологической пленки.

— Значительное влияние оказывает микрофлора кишечника на формирование и поддержание иммунитета. В кишечнике находится примерно 1,5 кг микроорганизмов, антигены которых стимулируют иммунную систему. Естественным неспецифическим стимулятором иммуногенеза является мурамилдипептид, образующийся из пептидогликана бактерий под влиянием лизоцима и других литических ферментов, находящихся в кишечнике. В результате происходит обильное насыщение кишечной ткани лимфоцитами и макрофагами, т. е. в норме кишка находится как бы в состоянии хронического воспаления. Животные гнотобионты, выращиваемые в среде, свободной от микроорганизмов, отличаются от обычных животных слабо развитой лимфоидной тканью. Особенно отличается тонкая пластинка propria. Кишечная ткань слабо насыщена лимфоцитами и макрофагами, в результате чего животные гнотобионты неустойчивы к инфекциям.

— Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в колонизационной резистентности. Колонизационная резистентность — это совокупность защитных факторов организма и конкурентных, антагонистических и других свойств нормальной микрофлоры (в основном, анаэробов) кишечника, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними микроорганизмами. При снижении колонизационной резистентности увеличивается количество и спектр аэробных условно-патогенных микробов. Их транслокация через слизистые оболочки может привести к развитию эндогенного гнойно-воспалительного процесса. Для предотвращения инфекционных осложнений, при понижении сопротивляемости организма и повышенном риске аутоинфекции (в случаях обширных травм, ожогов, иммунодепрессивной терапии, трансплантации органов и тканей и др.) целесообразно сохранить или восстановить колонизационную резистентность с помощью селективной деконтаминации. Селективная деконтаминация — это избирательное удаление из пищеварительного тракта аэробных бактерий и грибов для повышения сопротивляемости организма к инфекционным агентам. Селективную деконтаминацию проводят путем назначения для приема внутрь малоадсорбируемых химиопрепаратов, подавляющих аэробную часть микрофлоры и не влияющих на анаэробы (например комплексное назначение ванкомицина, гентамицина и нистатина).

— Представители нормальной микрофлоры при снижении сопротивляемости организма вызывают гнойно-воспалительные процессы, т. е. нормальная микрофлора может стать источником аутоинфекции или эндогенной инфекции. Когда микробы-комменсалы оказываются при транслокации в непривычных местах обитания, они могут вызывать различные нарушения. Например, бактероиды, обитающие в норме в кишке, могут вызывать абсцессы, проникая в различные ткани в результате травмы или хирургической операции. Эпидермальный стафилококк, в норме часто встречающийся на коже, склонен колонизировать внутривенные катетеры, вызывая нарушения кровотока. Такие комменсалы кишки как кишечная палочка поражают мочевую систему (цистит и др.).

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

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

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

Дисбактериоз

Состояния, развивающиеся в результате утраты нормальных функций микрофлоры, называются дисбактериозом и дисбиозом. Эти нарушения происходят под влиянием факторов окружающей среды, стрессовых воздействий, широкого и бесконтрольного применения антимикробных препаратов, лучевой терапии и химиотерапии, нерационального питания, оперативных вмешательств и т. д. При дисбактериозе происходят стойкие количественные и качественные изменения бактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры. При дисбиозе изменения происходят и среди других групп микроорганизмов (вирусов, грибов и др.). Дисбиоз и дисбактериоз могут приводить к эндогенным инфекциям. Дисбиозы классифицируют по этиологии (грибковый, стафилококковый, протейный и др.) и по локализации (дисбиоз рта, кишки, влагалища и т. д.). Изменения в составе и функциях нормальной микрофлоры сопровождаются различными нарушениями: развитием инфекций, диарей, запоров, синдрома мальабсорбции, гастритов, колитов, язвенной болезни, злокачественных новообразований, аллергий, мочекаменной болезни, гипо- и гиперхолестеринемии, гипо- и гипертензии, кариеса, артрита, поражений печени и др.

Для восстановления нормальной микрофлоры проводят: а) селективную деконтаминацию; б) назначают препараты пробиотиков* (эубиотиков), полученные из лиофильно высушенных

* Пробиотики — препараты, оказывающие при приеме per os нормализирующее действие на организм человека и его микрофлору.

живых бактерий — представителей нормальной микрофлоры кишечника — бифидобактерий (бифидумбактерин), кишечной палочки (колибактерин), лактобактерий (лактобактерин) и др.

Иммунодиагностические реакции (реакции антиген—антитело)

Иммунные реакции используют при диагностических и иммунологических исследованиях у больных и здоровых людей. С этой целью применяют серологические методы (от лат. *serum* — сыворотка и *logos* — учение), т. е. методы изучения антител и антигенов с помощью реакций антиген—антитело, определяемых в сыворотке крови и других жидкостях, а также тканях организма. Обнаружение в сыворотке крови больного антител против антигенов возбудителя позволяет поставить диагноз болезни. Серологические исследования применяют также для идентификации антигенов микробов, различных биологически активных веществ, групп крови, тканевых и опухолевых антигенов, иммунных комплексов, рецепторов клеток и др.

При выделении микроба от больного проводят идентификацию возбудителя путем изучения его антигенных свойств с помощью иммунных диагностических сывороток, т.е. сывороток крови гипериммунизированных животных, содержащих антимикробные антитела. Это так называемая серологическая идентификация микроорганизмов.

Для определения антител или антигенов применяют следующие реакции антиген—антитело:

реакция агглютинации;
реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации;
реакция коагглютинации;
реакция Кумбса;
реакция торможения гемагглютинации;
реакция преципитации;
реакция нейтрализации;
реакция связывания комплемента;
реакция радиального гемолиза;
реакция иммуного прилипания;
реакция иммунофлюоресценции;
иммуноферментный анализ;
радиоиммунный метод, или анализ;
иммуноблоттинг;
иммунная электронная микроскопия.

Реакция агглютинации

Реакция агглютинации (от лат. *agglutinatio* — склеивание) — склеивание корпускул (бактерий, эритроцитов и др.) антителами в присутствии электролитов.

Реакция агглютинации проявляется в виде хлопьев или осадка, состоящих из корпускул (например, бактерий), «склеенных» антителами (рис. 7.37). Реакцию агглютинации используют для: определения возбудителя, выделенного от больного; определения антител в сыворотке крови больного; определения групп крови.

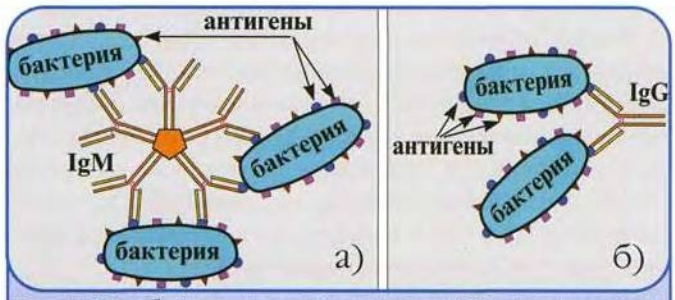


Рис. 7.37 а, б. Реакция агглютинации с IgM-антителами (а) и IgG-антителами (б)

1. Определение возбудителя, выделенного от больного

Ориентировочная реакция агглютинации на стекле (рис. 7.38). К капле агглютинирующей сыворотки (разведение 1:20) добавляют взвесь бактерий, выделенных от больного. Образуется хлопьевидный осадок.



Рис. 7.38. Ориентировочная реакция агглютинации на стекле

Развернутая реакция агглютинации с возбудителем, выделенным от больного (рис. 7.39). К разведениям агглютинирующей сыворотки добавляют взвесь бактерий, выделенных от больного.



Рис. 52 Развернутая реакция агглютинации

2. Определение антител в сыворотке крови больного

Развернутая реакция агглютинации с сывороткой крови больного (рис. 7.39). К разведениям сыворотки больного добавляют диагностикум.

— Агглютинация с *О-диагностикумом* (бактерии, убитые нагреванием, сохранившие О-антиген) происходит в виде мелкозернистой агглютинации.

— Агглютинация с *Н-диагностикумом* (бактерии, убитые формалином, сохранившие жгутиковый Н-антиген) — крупнохлопчатая и протекает быстрее.

3. Реакция агглютинации для определения групп крови

Реакцию агглютинации для определения групп крови применяют для установления системы АВО (табл. 6) с помощью агглютинации эритроцитов антителами иммунной сыворотки против антигенов групп крови А (II), В (III). Контролем служат: сыворотка, не содержащая антител, т. е. сыворотка АВ (IV) группы крови; антигены, содержащиеся в эритроцитах групп А (II), В (III). Отрицательный контроль не содержит антигенов, т. е. используют эритроциты группы 0 (I).

Таблица 7.6. Определение групп крови АВ0

Результаты реакции				Групповая принадлежность исследуемой крови
эритроцитов со стандартными сыворотками		сыворотки (плазмы) со стандартными эритроцитами		
анти-А	анти-В	А (II)	В (III)	
-	-	+	+	0 (I)
+	-	-	+	А (II)
-	+	+	-	В (III)
+	+	-	-	АВ (IV)

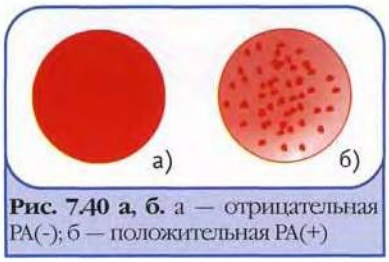


Рис. 7.40 а, б. а — отрицательная РА(-); б — положительная РА(+)

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации

В **РНГА** выявляют антитела сыворотки крови больного с помощью *антигенного эритроцитарного диагностикума*, который представляет собой эритроциты с адсорбированными на них антигенами (рис. 7.41).

Эритроциты (или частицы латекса) с адсорбированными на них антигенами взаимодействуют с соответствующими антителами сыворотки крови (рис. 7.42), что вызывает склеивание и выпадение эритроцитов на дно пробирки или ячейки в



Рис. 7.41. Антигенный эритроцитарный диагностикум

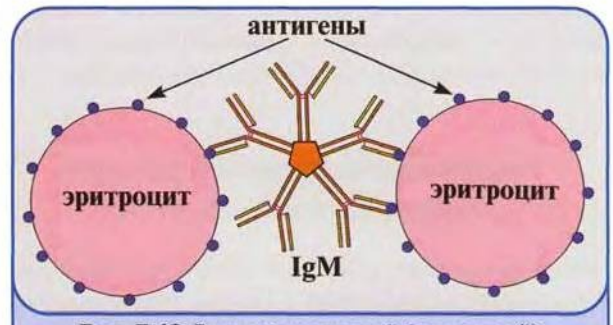


Рис. 7.42. Реакция непрямой (пассивной) агглютинации

виде фестончатого осадка. При отрицательной реакции эритроциты оседают в виде «пуговки» (рис. 7.49).

РПГА ставят в пластиковых планшетках или в пробирках с разведениями сыворотки крови больного, к которым добавляют эритроцитарный диагностикум.



Рис. 7.43. Постановка и учет РПГА

Иногда применяют *антительный эритроцитарный диагностикум* — эритроциты, на которых адсорбированы антитела (рис. 7.44). Например, можно обнаружить ботулинический токсин, добавляя к нему эритроцитарный антительный ботулинический диагностикум (такую реакцию называют реакцией обратной непрямой гемагглютинации — РОНГА).

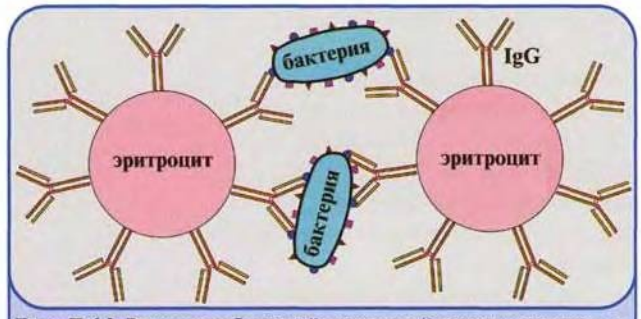


Рис. 7.44. Реакция обратной непрямой гемагглютинации

Реакция коагглютинации

Реакцию коагглютинации применяют для определения антигенов с помощью *антительного диагностикума* — антител, адсорбированных на белке А клеток стафилококка (рис. 7.45).

Белок А имеет сродство к Fc–фрагменту иммуноглобулинов, поэтому такие бактерии, обработанные иммунной диагностической сывороткой, неспецифически адсорбируют антитела сыворотки.

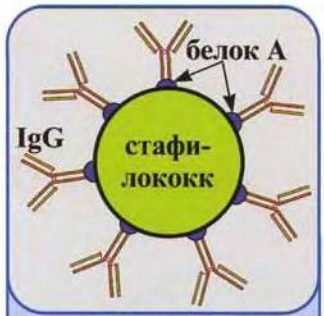


Рис. 7.45. Антительный диагностикум

Антитела диагностикума взаимодействуют активными центрами с соответствующими микробами, выделенными от больных (рис. 7.46). В результате коагглютинации образуются хлопья, состоящие из стафилококков, антител диагностической сыворотки и определяемого микроба.

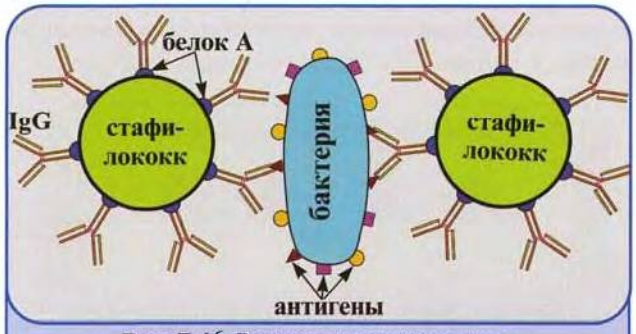


Рис. 7.46. Реакция коагглютинации

Реакция Кумбса

Реакция агглютинации для определения антирезусных антител (непрямая реакция Кумбса). У некоторых больных обнаруживают антирезусные антитела, которые являются неполными, одновалентными. Они специфически взаимодействуют с резус-положительными эритроцитами (Rh+), но не вызывают их агглютинации. Наличие таких неполных антител определяют в непрямой реакции Кумбса. Для этого в систему антирезусные антитела + резус-положительные эритроциты добавляют антиглобулиновую сыворотку (антитела против иммуноглобулинов человека), что вызывает агглютинацию эритроцитов (рис. 7.47).

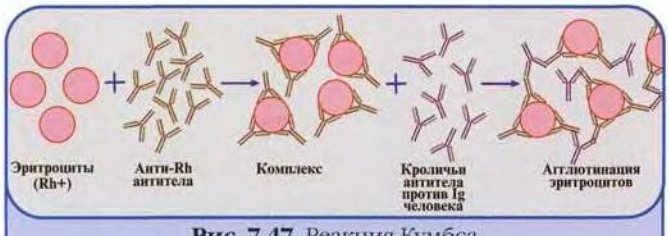


Рис. 7.47. Реакция Кумбса

С помощью реакции Кумбса диагностируют патологические состояния, связанные с внутрисосудистым лизисом эритроцитов, например, гемолитическую болезнь новорожденных: эритроциты резус-положительного плода соединяются с циркулирующими в крови неполными антителами к резус-фактору, которые перешли через плаценту от резус-отрицательной матери. Можно также выявлять неполные антитела против антигенных микробов.

Реакция торможения гемагглютинации

Гемагглютинины вирусов склеивают эритроциты. Это свойство используют в **реакции гемагглютинации** (рис. 7.48) для индикации и титрования вирусов, что необходимо для последующей постановки РТГА.

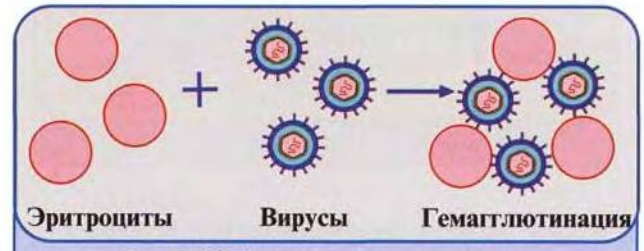


Рис. 7.48. Реакция гемагглютинации

Реакция торможения гемагглютинации основана на блокаде, подавлении антигенов (гемагглютининов) вирусов антителами иммунной сыворотки, в результате чего вирусы теряют свойство агглютинировать эритроциты. РТГА применяют для диагностики многих вирусных болезней, возбудители которых (вирусы гриппа, кори, краснухи, клещевого энцефалита и др.) могут агглютинировать эритроциты различных животных.

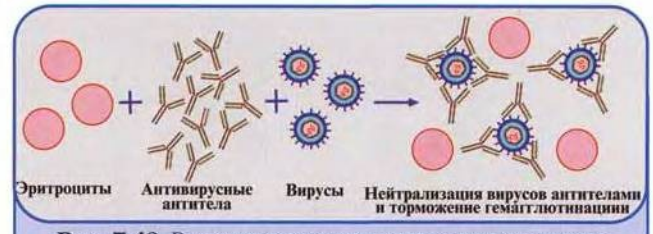


Рис. 7.49. Реакция торможения гемагглютинации

Реакция преципитации

Реакция преципитации (от лат. *praecipito* — осаждать) — это формирование и осаждение комплекса растворимого молекулярного антигена с антителами в виде помутнения, называемого преципитатом. Он образуется при смешивании антигенов и антител в эквивалентных количествах; избыток одного из них снижает уровень образования иммунного комплекса. Реакцию преципитации ставят в пробирках (реакция кольцепреципитации), в гелях, питательных средах и др. Широкое распространение получили разновидности реакции преципитации в полужидком геле агара или агарозы: двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и др.

Реакция кольцепреципитации. Реакцию проводят в узких преципитационных пробирках: на иммунную сыворотку наслаивают растворимый антиген. При оптимальном соотно-

шении антигена и антител на границе этих двух растворов образуется непрозрачное кольцо преципитата (рис. 7.50). Если в качестве антигенов в реакции используют прокипяченные и профильтрованные экстракты тканей, то такая реакция называется реакцией термопреципитации (реакция Асколи, при которой выявляют сибиреязвенный гаптен).

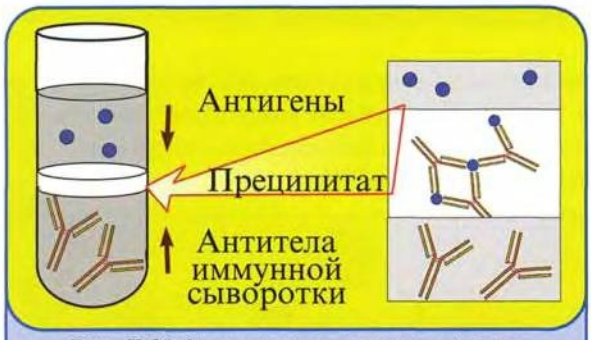


Рис. 7.50. Реакция кольцепреципитации

Реакция двойной иммунодиффузии по Оухтерлони. Для постановки реакции растопленный агаровый гель тонким слоем выливают на стеклянную пластинку и после затвердевания в нем вырезают лунки. В лунки геля раздельно помещают антигены и иммунные сыворотки, которые диффундируют навстречу друг другу. В месте встречи в эквивалентных соотношениях они образуют преципитат в виде белой полосы (рис. 7.51). У многокомпонентных систем между лунками с антигенами и антителами появляется несколько линий преципитата; у идентичных антигенов линии преципитата сливаются, у неидентичных — пересекаются.

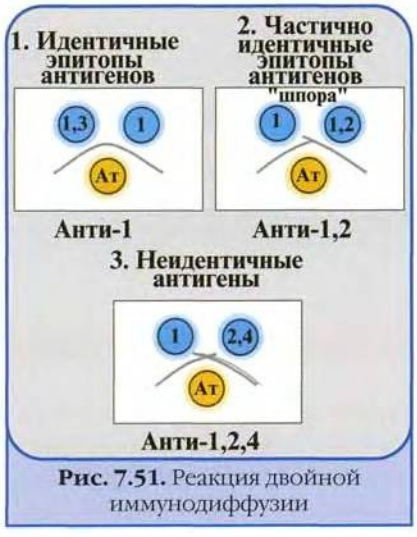


Рис. 7.51. Реакция двойной иммунодиффузии

Реакция радиальной иммунодиффузии. Иммунную сыворотку с расплавленным агаровым гелем равномерно наливают на стекло. После застывания в геле делают лунки, в которые помещают антиген (Аг) в различных разведениях. Антиген, диффундируя в гель, образует с антителами кольцевые зоны преципитации вокруг лунок. Диаметр кольца преципитации пропорционален концентрации антигена (рис. 7.52). Реакцию используют для определения в сыворотке крови иммуноглобулинов различных классов, компонентов системы комплемента и др.

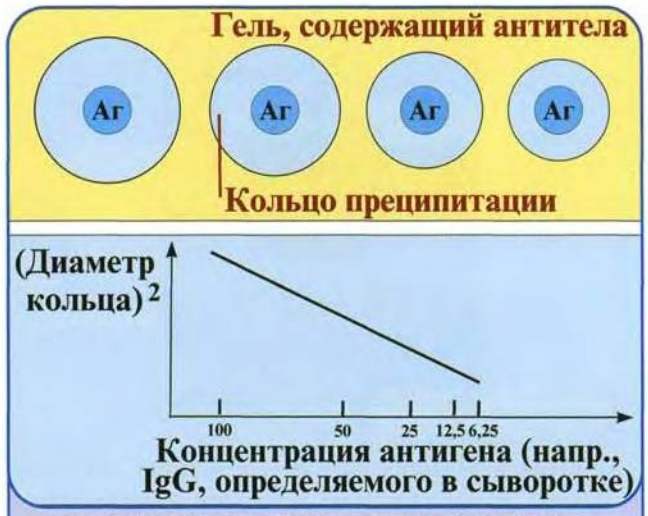


Рис. 7.52. Реакция радиальной иммунодиффузии

Иммуноэлектрофорез — сочетание метода электрофореза и иммунопреципитации: смесь антигенов вносится в лунки геля и разделяется в геле с помощью электрофореза, затем в канавку геля параллельно зонам электрофореза

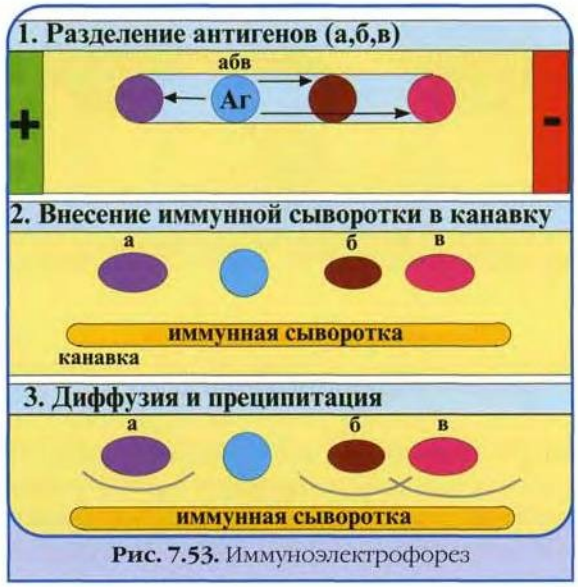


Рис. 7.53. Иммуноэлектрофорез

вносят иммунную сыворотку. Антитела иммунной сыворотки диффундируют в гель и образуют в месте «встречи» с антигеном линии преципитации (рис. 7.53).

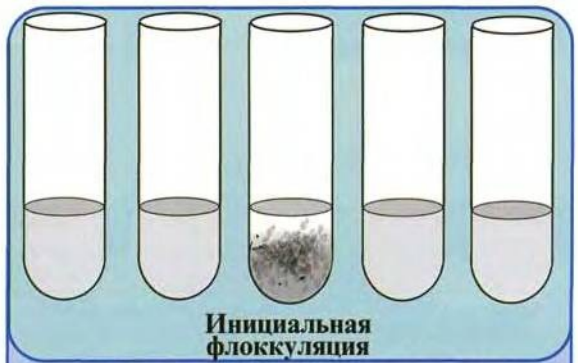


Рис. 7.54. Реакция флоккуляции

Реакция флоккуляции (по Рамону) {от лат. *floccus* — хлопья шерсти} — появление опалесценции или хлопьевидной массы (иммунопреципитации) в пробирке при реакции токсин—антитоксин или анатоксин—антитоксин (рис. 7.54). Ее применяют для определения активности антитоксической сыворотки или анатоксина.

Штаммы возбудителя дифтерии — C. diphtheriae могут быть токсигенными (продуцирующими экзотоксин) и нетоксигенными. Образование экзотоксина зависит от наличия в бактериях

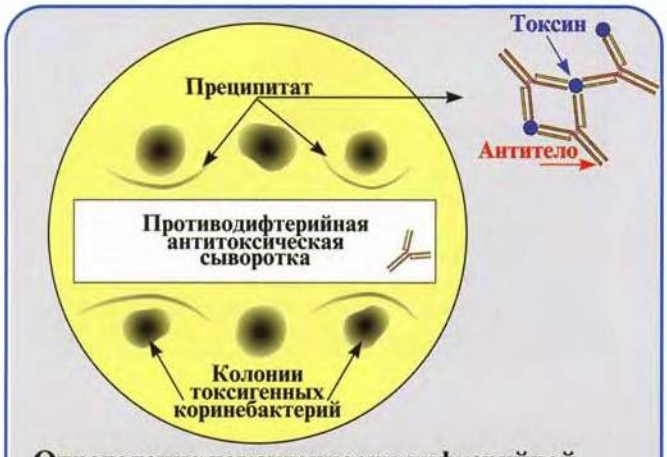


Рис. 7.55. Реакция преципитация в агаре для определения дифтерийного экзотоксина

профага, несущего tox-ген, кодирующий образование экзотоксина. При заболевании все изоляты тестируются на токсигенность — продукцию дифтерийного экзотоксина с помощью реакции преципитации в агаре (рис. 7.55).

Реакция нейтрализации

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

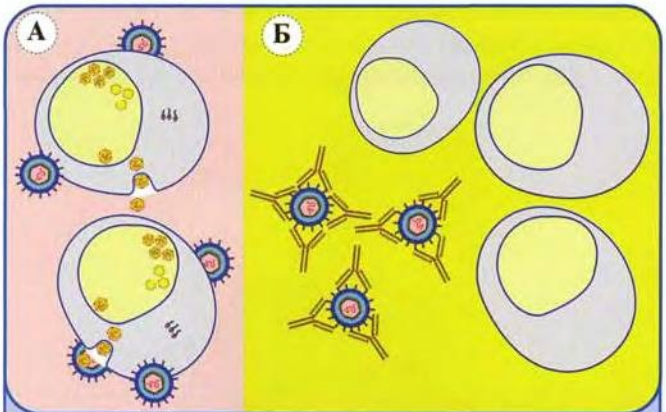


Рис. 7.56. Реакция нейтрализации вирусов в культуре клеток:
А — цитопатогенный эффект (ЦПЭ) в результате размножения вирусов; *Б* — ЦПЭ отсутствует в результате предварительной нейтрализации вирусов антителами

Реакцию нейтрализации (РН) проводят путем введения смеси антиген—антитело животным или в чувствительные тест-объекты (культуру клеток, эмбрионы). При отсутствии у животных и тест-объектов повреждающего действия микроорганизмов или их антигенов, токсинов говорят о нейтрализующем действии иммунной сыворотки и, следовательно, о специфичности взаимодействия комплекса антиген—антитело. См. также: Реакция флоккуляции.

Реакция связывания комплемента

Реакция связывания комплемента (РСК) заключается в том, что при соответствии друг другу антигенов и антител они образуют иммунный комплекс, к которому через Fc-фрагмент антител присоединяется комплемент (С), т.е. происходит связывание комплемента комплексом антиген—антитело (рис. 7.57). Если же комплекс антиген—антитело не образуется, то комплемент остается свободным (рис. 7.58). РСК проводят в две фазы: 1-я фаза — инкубация смеси, содержащей антиген + антитело + комплемент; 2-я фаза (индикаторная) — выявление в смеси свободного комплемента путем добавления к ней гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана, и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к ним. В 1-й фазе реакции при образовании комплекса антиген—антитело происходит связывание им комплемента, и тогда во 2-й фазе гемолиз сенсибилизированных антителами эритроцитов не произойдет (реакция положительная). Если антиген и антитело не соответствуют друг другу (в исследуемом образце нет антигена или антитела), комплемент остается свободным и во 2-й фазе присоединится



Рис. 7.57. Схема РСК с сывороткой больного

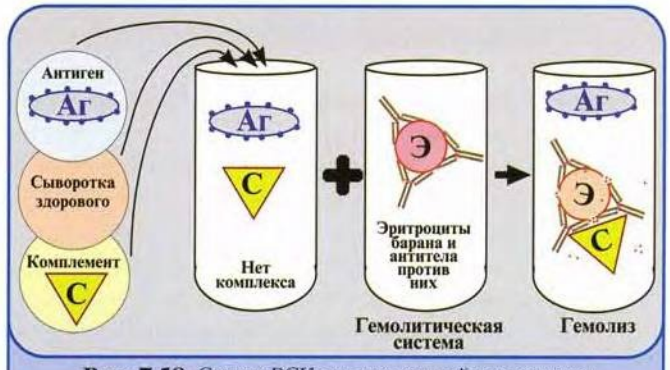


Рис. 7.58. Схема РСК с сывороткой здорового

к комплексу эритроцит — антиэритроцитарное антитело, вызывая гемолиз (реакция отрицательная). РСК применяют для диагностики многих инфекционных болезней, в частности сифилиса (реакция Вассермана).

Реакция радиального гемолиза

Реакцию радиального гемолиза ставят в лунках геля из агара, содержащего эритроциты барана и комплемент. После внесения в лунки геля гемолитической сыворотки (антител против эритроцитов барана) вокруг них, в результате радиальной диффузии антител, образуется зона гемолиза. Таким образом можно определить активность комплемента и гемолитической сыворотки, а также антитела в сыворотке крови у больных гриппом, краснухой, клещевым энцефалитом. Для этого на эритроцитах адсорбируют соответствующие антигены вируса, а в лунки геля, содержащего данные эритроциты, добавляют сыворотку крови больного. Противовирусные антитела (Ат) взаимодействуют с вирусными антигенами, адсорбированными на эритроцитах, после чего к этому комплексу присоединяются компоненты комплемента, вызывая гемолиз (рис. 7.59).

IgG против вируса краснухи обнаруживают по лизису эритроцитов, связанных с антигеном вируса краснухи и суспендированных с комплементом в агарозном геле. В другие лунки внесены сыворотки крови больных краснухой.



Рис. 7.59. Радиальный гемолиз, вызванный антителами к вирусу краснухи: *А* — положительный контроль с низким титром антител (15 МЕ), *Б* — отрицательный контроль (без антител к вирусу)

Реакция иммунного прилипания

Реакция иммунного прилипания основана на активации системы комплемента корпускулярными антигенами (бактериями, вирусами), обработанными иммунной сывороткой. В результате образуется активированный компонент комплемента (C3b), который присоединяется к корпускулярному антигену в составе иммунного комплекса. На эритроцитах, тромбоцитах, макрофагах имеются рецепторы для компонетов комплемента, благодаря чему при смешивании этих клеток с иммунными комплексами, несущими C3b, происходят их соединение (рис. 7.60) и агглютинация.

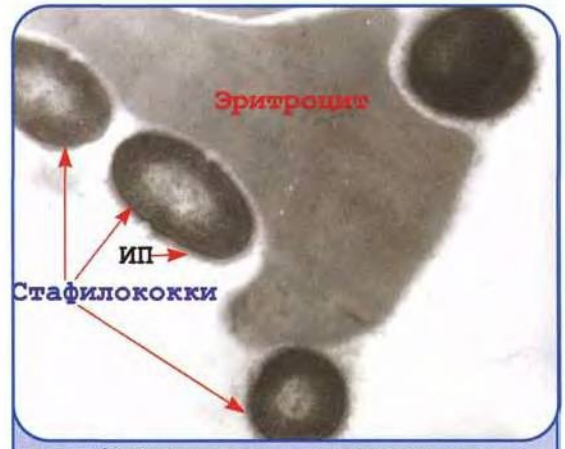


Рис. 7.60. Электронная микроскопия ультратонкого среза стафилококка, инкубированного с сывороткой и форменными элементами крови. Иммунное прилипание стафилококков к эритроциту посредством иммуноглобулинового покрова (ИП), образовавшегося в результате отложения иммуноглобулинов, комплемента и других белков на клеточной стенке бактерий (по А. С. Быкову)

Реакция иммунофлюоресценции

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ, или метод Кунса). Различают три разновидности метода: прямой, непрямой, с комплементом. Реакция Кунса является методом экспресс-диагностики для выявления антигенов микробов или определения антител.

Прямой метод РИФ основан на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, меченными флюорохромами, способны светиться в УФ-лучах люминесцентного микроскопа (рис. 7.61). Бактерии в мазке, обработанные такой люминесцирующей сывороткой, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета.

Непрямой метод РИФ заключается в выявлении комплекса антиген—антитело с помощью антиглобулиновой (против антител) сыворотки, меченной флюорохромом. Для этого мазки из взвеси микробов обрабатывают антителами антимикробной кроличьей диагностической сыворотки. Затем антитела, не связавшиеся антигенами микробов, отмывают, а оставшиеся на микробах антитела выявляют, обрабатывая мазок антиглобулиновой (антикроличьей) сывороткой, меченной флюорохромами (рис. 7.62). В результате образуется комплекс микроб + анти-



Рис. 7.61. Прямая РИФ

микробные кроличьи антитела + антикроличьи антитела, меченные флюорохромом. Этот комплекс наблюдают в люминесцентном микроскопе, как и при прямом методе.



Рис. 7.62. Непрямая РИФ

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ или метод — выявление антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом-меткой (пероксидазой хрена, бета-галактозидазой или щелочной фосфатазой). После соединения антигена с меченной ферментом иммунной сывороткой в смесь добавляют субстрат/хромоген. Субстрат расщепляется ферментом и изменяется цвет продукта реакции — интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и антител. ИФА применяют для диагностики вирусных, бактериальных и паразитарных болезней, в частности для диагностики ВИЧ-инфекций, гепатита В и др., а также определения гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ, содержащихся в исследуемом материале в минорных концентрациях (10^{-10}–10^{-12} г/л).

Твердофазный ИФА — вариант теста, когда один из компонентов иммунной реакции (антиген или антитело) сорбирован на твердом носителе, напр., в лунках планшеток из полистирола. Компоненты выявляют добавлением меченых антител или антигенов. При положительном результате изменяется цвет хромогена. Каждый раз после добавления очередного компонента из лунок удаляют несвязавшиеся реагенты путем промывания.

I. При определении антител (рис. 7.63) в лунки планшеток с сорбированным антигеном последовательно добавляют сыворотку крови больного, антиглобулиновую сыворотку, меченную ферментом, и субстрат/хромоген для фермента.

II. При определении антигена (рис. 7.64) в лунки с сорбированными антителами вносят антиген (напр., сыворотку крови с искомым антигеном), добавляют диагностическую сыворотку против него и вторичные антитела (против диагностической сыворотки), меченные ферментом, а затем субстрат/хромоген для фермента.

Конкурентный ИФА для определения антигенов (рис. 7.65).

Конкурентный ИФА для определения антител: искомые антитела и меченные ферментом антитела конкурируют друг с другом за антигены, сорбированные на твердой фазе.

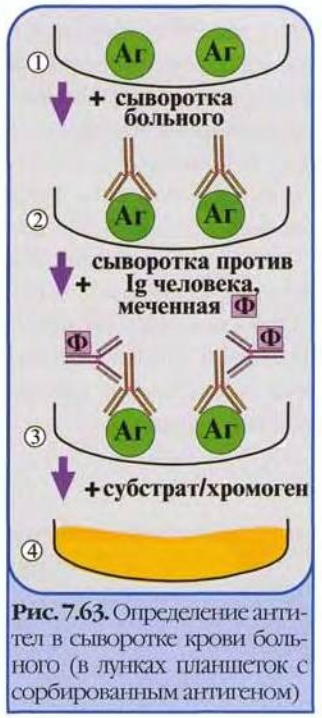


Рис. 7.63. Определение антител в сыворотке крови больного (в лунках планшеток с сорбированным антигеном)

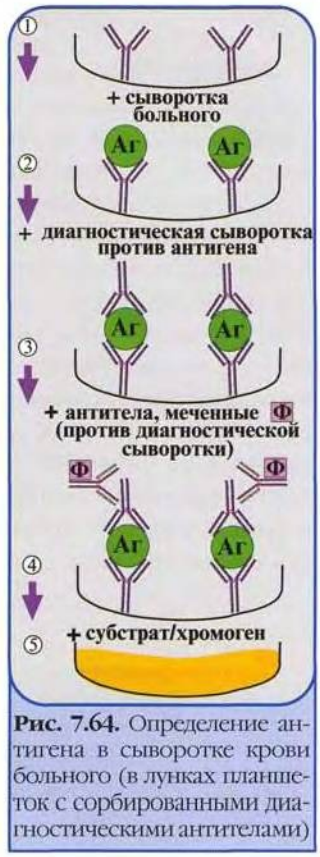


Рис. 7.64. Определение антигена в сыворотке крови больного (в лунках планшеток с сорбированными диагностическими антителами)

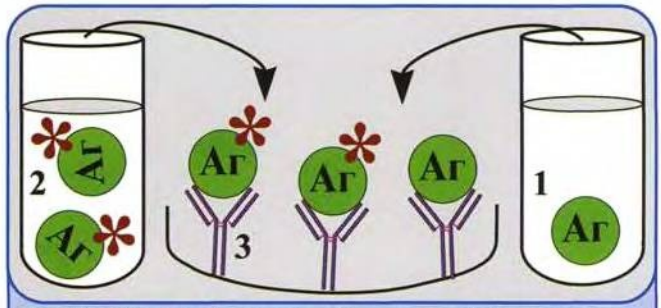


Рис. 7.65. Искомый антиген (*1*) и меченый ферментом антиген (*2*) конкурируют друг с другом за антитела (*3*), сорбированные на твердой фазе

Радиоиммунный анализ

Радиоиммунный анализ или метод — высокочувствительный метод, основанный на реакции антиген—антитело с применением антигенов или антител, меченных радионуклидом (^{125}J, ^{14}C, ^{3}H, ^{51}Cr и др.). После их взаимодействия отделяют образовавшийся радиоактивный иммунный комплекс и определяют его радиоактивность в соответствующем счетчике (бета- или гамма-излучение): интенсивность излучения прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и антител.

Иммуноблоттинг

Иммуноблоттинг (син. вестернблоттинг) — высокочувствительный метод выявления белков, основанный на сочетании электрофореза и ИФА или РИА (рис. 7.66). Иммуноблоттинг используют как диагностический метод при ВИЧ-инфекции и др.

Антигены возбудителя разделяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, затем переносят их (блоттинг — от англ. *blot* — пятно) из геля на активированную бумагу (*1*) или нитроцеллюлозную мембрану и проявляют с помощью ИФА. Фирмы выпускают такие полоски с «блотами» антигенов*. На эти полоски наносят сыворотку больного (*2*). Затем, после инкубации, отмывают от несвязавшихся антител больного и наносят сыворотку против иммуноглобулинов человека, меченную ферментом (*3*). Образовавшийся на полоске комплекс [антиген + антитело больного + антитело против Ig человека] выявляют добавлением хромогенного субстрата (*4*), изменяющего окраску под действием фермента.

Иммунная электронная микроскопия

Иммунная электронная микроскопия — электронная микроскопия микробов, чаще вирусов, обработанных соответствующими антителами. Вирусы, обработанные иммунной сывороткой, образуют иммунные агрегаты (микропреципитаты). Вокруг вирионов образуется «венчик» из антител, контрастированный фосфорно-вольфрамовой кислотой или другими электронноoптически плотными препаратами.

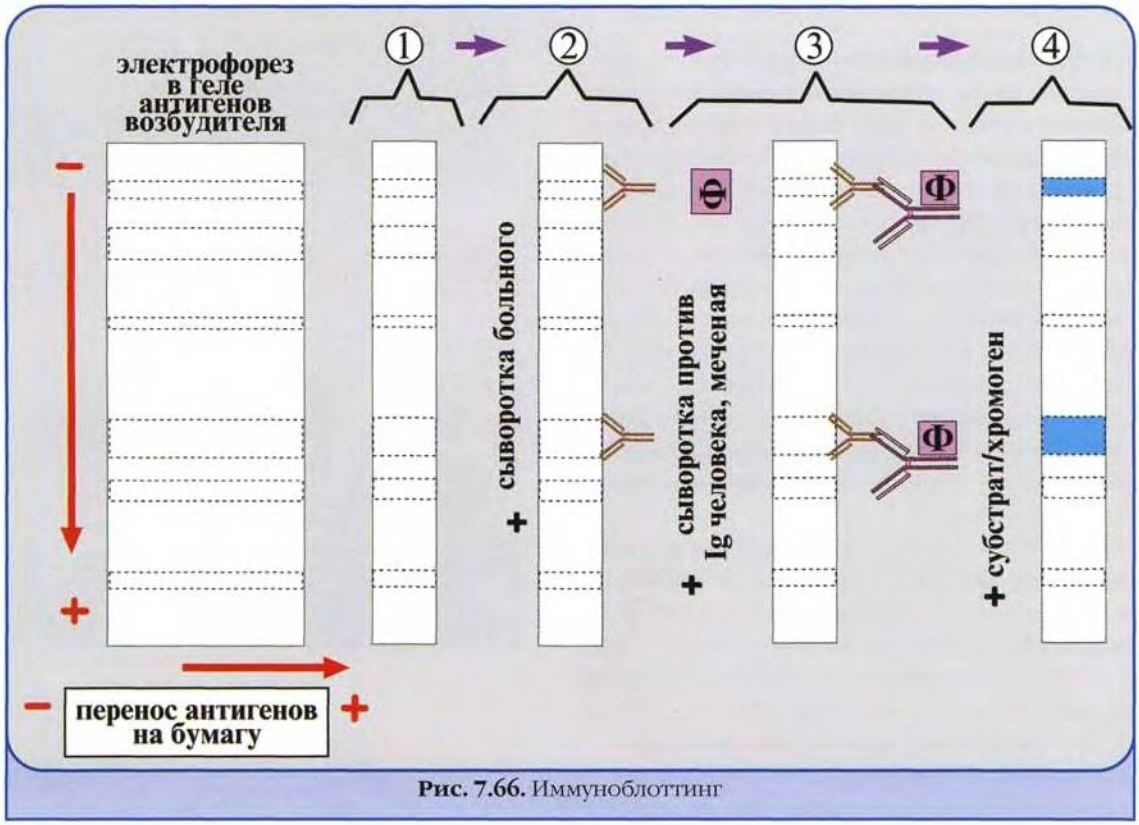


Рис. 7.66. Иммуноблоттинг

* Метод переноса пятен ДНК первоначально разработал Сазен (Southern) — фамилия означает «южный»; метод получил название сазенблоттинг (южный перенос). Метод переноса фрагментов ДНК называют нозенблоттинг (северный перенос), а метод переноса фрагментов белка — вестернблоттинг (западный перенос).

Нобелевские лауреаты по иммунологии и смежным областям

1901 — **Эмиль Беринг** (E. A. Von Behring, Германия) — за работы по иммунопрофилактике и иммунотерапии при дифтерии (открытие антитоксинов). Первый обладатель премии в области медицины.

1905 — **Роберт Кох** (R. Koch, Германия) — за исследования туберкулеза.

1908 — **Илья Ильич Мечников** (Россия) — за открытие фагоцитоза и клеточную теорию иммунитета; **Пауль Эрлих** (P. Ehrlich, Германия) за разработку гуморальной теории иммунитета.

1913 — **Шарль Рише** (C.R. Richet, Франция) — за открытие анафилаксии.

1919 — **Жюль Борде** (J. Bordet, Бельгия) — за работы по иммунологии, изучению комплемента.

1930 — **Карл Ландштейнер** (K. Landsteiner, Австрия) — за открытие групп крови человека.

1951 — **Макс Тейлер** (M. Theiler, Южная Африка) — за создание вакцины против желтой лихорадки.

1957 — **Даниель Бовэ** (D. Bovet, Италия/Швейцария) — за открытие роли гистамина при аллергии и разработку антигистаминных веществ.

1960 — **Френк Бернет** (F. Bernet, Австралия) и **Питер Медавар**, (P.B. Medawar, Великобритания) — за открытие приобретенной иммунологической толерантности.

1972 — **Родни Портер** (R. R. Porter, Великобритания) и **Джеральд Эдельман** (G. M. Edelman, США) — за установление химической структуры антител.

1977 — **Розалин Ялоу** (R. Yalow, США) — за разработку радиоиммунного анализа пептидных гормонов.

1980 — **Бару Бенацерраф** (B. Benacerraf, США), **Жан Доссе** (J. Dausset, Франция) и **Джордж Д. Снелл** (G. D. Snell, США) — за открытие генов и структур поверхности клеток (главного комплекса гистосовместимости).

1984 — **Нильс Ерне** (N. K. Jerne, Дания/Швейцария) — за теории по специфичности развития (клональности лимфоцитов) и по контролю иммунной системы (идиотип-антиидиотипические сети);

1984 — **Георг Кёлер** (G. F. Koller, Германия/Швейцария) и **Цезарь Мильштейн** (C. Milstein, Аргентина/Великобритания) — за получение гибридом и моноклональных антител.

1987 — **Сузуму Тонегава** (S. Tonegawa, Япония/США) — за исследования по молекулярной биологии генов иммуноглобулинов, генетической природе разнообразия антител.

1990 — **J. E. Murray**, **E. D. Thomas** (США) за исследования в области трансплантации органов и клеток с целью лечения болезней человека.

1996 — **Питер Дохерти** (P.C. Doherty, Австралия/США) и **Рольф Цинкернагель** (R. M. Zinkernagel, Швейцария) — за открытие двойного распознавания при иммунном ответе (роль молекул главного комплекса гистосовместимости).

1997 — **Стенли Прузинер** (S. B. Prusiner, США) — за открытие прионов как нового типа возбудителей инфекций.

1999 — **G. Blobel** (США) — за окрытия в области сигнальных механизмов транспорта белков в клетке.

2001 — **Сидней Бреннер** (S. Brenner, Великобритания), **Роберт Хорвиц** (H. Robert Horvitz, США); **Джон Салстон** (John E. Sulston, Великобритания) — за открытия в области генетического регулирования развития органов и программирования клеточной гибели.

ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ



Примечание. Материал атласа рассчитан на «сквозное» обучение студентов в вузе (начиная со 2-го курса, заканчивая обучением в интернатуре и в ординатуре) и на врачей, которые могут использовать атлас в качестве наглядного справочника. Для облегчения поиска студентами 2–3-го курсов вопросов программного минимума авторы помещают РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ЭКЗАМЕНАЦИОННЫХ ВОПРОСОВ* с указанием материалов, облегчающих изучение предмета.

ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

(материал, освещенный в атласе, выделен полужирным шрифтом с указанием страницы)

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

1. Место микробиологии и иммунологии в современной медицине. Роль микробиологии и иммунологии в подготовке врачей-клиницистов и врачей профилактической службы.

2. Основные этапы развития микробиологии и иммунологии. Работы Л. Пастера, Р. Коха и их значение для развития микробиологии и иммунологии.

3. Роль И. И. Мечникова в формировании учения об иммунитете. Значение открытия Д. И. Ивановского. Роль отечественных ученых (Н. Ф. Гамалея, П. Ф. Здродовский, А. А. Смородинцев, М. П. Чумаков, З. В. Ермольева, В. М. Жданов и др.) в развитии микробиологии и вирусологии.

4. ***Основные принципы классификации микробов. (с. 20, 23).***

5. ***Принципы классификации бактерий. (с. 23).***

6. ***Принципы классификации грибов. (с. 162, 164).***

7. ***Принципы классификации простейших. (с. 143).***

8. ***Принципы классификации вирусов. (с. 100, 106).***

I. МОРФОЛОГИЯ МИКРОБОВ

1. ***Морфологические и тинкториальные свойства бактерий.*** *Методы окраски.* ***(с. 23).***

2. ***Структура и химический состав бактериальной клетки. Особенности строения грамположительных и грамотрицательных бактерий. (с. 27).***

3. ***Морфология грибов. (с. 162).***

4. ***Морфология простейших. (с. 143).***

5. ***Особенности биологии вирусов. (с. 99–105).***

6. ***Структура и химический состав вирусов и бактериофагов. (с. 99–105).***

7. ***Методы микроскопии (люминесцентная, темнопольная, фазово-контрастная, электронная). (с. 18).***

II. ФИЗИОЛОГИЯ МИКРОБОВ

1. ***Рост и размножение бактерий. Фазы размножения. (с. 30).***

2. Способы получения энергии бактериями (дыхание, брожение). Методы культивирования анаэробов.

3. Типы и механизмы питания бактерий.

4. Основные принципы культивирования бактерий.

5. Искусственные питательные среды, их классификация. Требования, предъявляемые к питательным средам.

6. Принципы и методы выделения чистых культур бактерий.

7. Ферменты бактерий. Идентификация бактерий по ферментативной активности.

8. Внутривидовая идентификация бактерий (эпидемиологическое маркирование).

9. ***Особенности физиологии грибов. (с. 162).***

10. ***Особенности физиологии простейших. (с. 143).***

11. ***Типы взаимодействия вируса с клеткой. Стадии репродукции вирусов. (с. 99).***

12. ***Бактериофаги. Взаимодействие фага с бактериальной клеткой. Умеренные и вирулентные бактериофаги. Лизогения. (с. 104).***

13. ***Применение фагов*** *в биотехнологии, микробиологии и медицине.* ***(с. 105, 92).***

14. Методы культивирования вирусов. (с. 103).

III. ЭКОЛОГИЯ МИКРОБОВ. ВЛИЯНИЕ НА МИКРОБЫ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

1. ***Нормальная микрофлора организма человека и ее функции. (с. 209).***

2. ***Дисбиозы. Дисбактериозы. Препараты для восстановления нормальной микрофлоры: пробиотики, эубиотики. (с. 212).***

3. Действие физических и химических факторов на микроорганизмы. Понятие о стерилизации, дезинфекции, асептике и антисептике.

4. Методы стерилизации, аппаратура.

5. Методы санитарно-микробиологического исследования воды.

6. Микрофлора воздуха и методы ее исследования.

IV. ГЕНЕТИКА БАКТЕРИЙ. ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ

1. Строение генома бактерий. Понятие о генотипе и фенотипе. Виды изменчивости. Подвижные генетические элемента, их роль в эволюции бактерий.

2. Механизмы передачи генетического материала у бактерий.

3. Плазмиды бактерий, их функции и свойства. Использование плазмид в генной инженерии.

4. Медицинская биотехнология, ее задачи и достижения.

*5. Молекулярно-биологические методы, используемые в диагностике инфекционных болезней (****ПЦР****, рестрикционный анализ и др.).* ***(с. 95).***

V. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИОТЕРАПИИ

1. Понятие о химиотерапии. История открытия химиопрепаратов.

2. ***Антибиотики. Природные и синтетические.*** *История открытия природных антибиотиков.* ***Классификация антибиотиков по химической структуре, механизму****, спектру и типу действия. Способы получения.* ***(с. 31).***

3. Осложнения антибиотикотерапии, их предупреждение.

4. Механизмы лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней. Пути ее преодоления.

5. ***Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам. (с. 31).***

6. Принципы рациональной антибиотикотерапии.

*(из ПРОГРАММЫ ПО МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ для студентов лечебных, медико-профилактических и педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений. Москва, 2000 г.).

VI. ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

1. Понятие об инфекции. Условия возникновения инфекционного процесса.
2. Формы инфекции.
3. Стадии развития и характерные признаки инфекционной болезни.
4. Патогенность и вирулентность бактерий. Факторы патогенности.
5. Токсины бактерий, их природа, свойства, получение.
6. Роль И.И. Мечникова в формировании учения об иммунитете. ***Неспецифические факторы защиты организма. (с. 185, 187).***
7. ***Комплемент, его структура, функции, пути активации, роль в иммунитете. (с. 187).***
8. ***Интерфероны, природа. Способы получения и применения. (с. 206, 208).***
9. ***Видовой (наследственный) иммунитет. (с. 185, 187).***
10. ***Понятие об иммунитете. Виды иммунитета. (с. 185).***
11. Структура и функции иммунной системы. ***Кооперация иммунокомпетентных клеток. (с. 192).***
12. ***Иммунокомпетентные клетки. Т- и В-лимфоциты, макрофаги, их кооперация. (с. 192).***
13. ***Иммуноглобулины, структура и функции. (с. 190).***
14. ***Классы иммуноглобулинов, их характеристика. (с. 190).***
15. ***Антигены: определение, основные свойства. Антигены бактериальной клетки. (с. 186).***
16. ***Антителообразование: первичный и вторичный ответ. (с. 198, 195).***
17. ***Иммунологическая память. Иммунологическая толерантность. (с. 198).***
18. ***Классификация гиперчувствительности по Джейлу и Кумбсу. (с. 199).***
19. ***Механизмы гиперчувствительности замедленного типа. Клинико-диагностическое значение. (с. 200, 204).***
20. ***Аллергические пробы, их сущности, применение. (с. 200).***
21. ***Гиперчувствительностъ немедленного типа. Механизмы возникновения, клиническая значимость. (с. 199).***
22. ***Анафилактический шок и сывороточная болезнь. Причины возникновения. Механизм.*** *Их предупреждение.* ***(с. 203).***
23. Теории иммунитета.
24. ***Особенности противовирусного, противобактериального, противогрибкового, противоопухолевого,*** *трансплантационного иммунитета.* ***(с. 196).***
25. Понятие о клинической иммунологии. ***Иммунный статус человека*** *и факторы, влияющие на него.* ***(с. 206).***
26. ***Оценка иммунного статуса: основные показатели*** *и методы их определения.* ***(с. 206).***
27. Расстройства иммунной системы: первичные и вторичные иммунодефициты.

VII. РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА

1. ***Реакция агглютинации.*** *Компоненты, механизм, способы постановки. Применение.* ***(с. 211).***
2. ***Реакция Кумбса. Механизм. Компоненты. Применение. (с. 213).***
3. ***Реакция пассивной гемагглютинации. Компоненты. Применение. (с. 212).***
4. ***Реакция коагглютинации. Механизм, компоненты. Применение. (с. 212).***
5. ***Реакция торможения гемагглютинации. Механизм. Компоненты. Применение. (с. 213).***
6. ***Реакция преципитации. Механизм. Компоненты. Способы постановки. Применение. (с. 213).***
7. ***Реакция связывания комплемента. Механизм. Компоненты. Применение. (с. 215).***
8. ***Реакция нейтрализации токсина антитоксином. Механизм. Способы постановки, применение. (с. 215).***
9. ***Реакция иммунофлюоресценции. Механизм, компоненты, применение. (с. 216).***
10. ***Иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг. Механизм, компоненты, применение. (с. 217).***
11. ***Серологические реакции, используемые для диагностики вирусных инфекций. (с. 211).***
12. ***Диагностикумы. Получение, применение. (с. 211–213).***
13. ***Моноклональные антитела. Получение, применение. (с. 192).***
14. Методы приготовления и применения агглютинирующих, адсорбированных сывороток.

VIII. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Вакцины. Определение. Современная классификация вакцин. Требования, предъявляемые к вакцинным препаратам.
2. Живые вакцины. Получение, применение. Достоинства и недостатки.
3. Инактивированные (корпускулярные) вакцины. Приготовление. Применение. Достоинства и недостатки.
4. Субклеточные и субъединичные (химические) вакцины. Получение. Преимущества. Применение. Роль адъювантов.
5. Молекулярные вакцины. Анатоксины. Получение, очистка, титрование. Применение.
6. Ассоциированные и комбинированные вакцинные препараты. Достоинства. Вакцинотерапия.
7. Генно-инженерные вакцины. Принципы получения, применение.
8. Иммунные сыворотки. Классификация. Получение, очистка. Применение.
9. Антитоксические сыворотки. Получение, очистка, титрование. Применение. Осложнения при использовании и их предупреждение.
10. Препараты иммуноглобулинов. Получение, очистка, показания к применению.
11. ***Понятие об иммуномодуляторах. Принцип действия.*** *Применение.* ***(с. 207).***
12. ***Интерфероны.*** *Природа, способы получения. Применение.* ***(с. 206, 208).***
13. Иммунотерапия и иммунопрофилактика инфекционных болезней.

IX. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

При ответе на вопросы по частной микробиологии рекомендуем придерживаться следующего плана:

*1. Таксономия возбудителя: для бактерий — отдел (****Gracilicutes, Firmicutes, Tenericutes*** *— устарело), семейство, род, вид; для эукариотов — классы, виды; для вирусов — ДНК- или РНК-геномные вирусы, семейство, род, вид, серогруппа.* ***(с. 23).***
2. Характеристика возбудителя: морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические, антигенные свойства, факторы патогенности, резистентность к различ-

ным факторам; биологические модели.
3. Вызываемые заболевания — краткая эпидемиологическая характеристика (источники инфекции, механизм, пути и факторы передачи, восприимчивый коллектив), патогенез, основные клинические проявления, особенности иммунитета.
4. Микробиологическая диагностика: исследуемый материал, применяемые методы диагностики.
5. Специфическая профилактика и этиотропное лечение (вакцины, сыворотки, фаги, химиотерапия).

ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

1. Методы микробиологической диагностики инфекционных болезней.
2. ***Возбудители брюшного тифа и паратифов. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 48).***
3. ***Возбудители эшерихиозов. Таксономия. Характеристика. Роль кишечной палочки в норме и патологии. Микробиологическая диагностика эшерихиозов.*** *Лечение.* ***(с. 44).***
4. ***Возбудители кишечного иерсиниоза. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 51).***
5. ***Возбудители шигеллеза. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 49).***
6. ***Возбудители сальмонеллезов. Таксономия. Характеристика. Микробиологический диагноз сальмонеллезов.*** *Лечение.* ***(с. 49).***
7. ***Возбудители холеры. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 52).***
8. ***Стафилококки. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых стафилококками.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 35).***
9. ***Стрептококки. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций.*** *Лечение.* ***(с. 37).***
10. ***Менингококки. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций.*** *Лечение.* ***(с. 42).***
11. ***Гонококки. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика гонореи.*** *Лечение.* ***(с. 41).***
12. ***Возбудитель туляремии. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 58).***
13. ***Возбудитель сибирской язвы. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 64).***
14. ***Возбудитель бруцеллеза. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 57).***
15. ***Возбудитель чумы. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 50).***
16. Особенности микробиологического диагноза при карантинных инфекциях. Экспресс-диагностика.
17. ***Возбудители анаэробной газовой инфекции. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 67).***
18. ***Возбудитель ботулизма. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 69).***
19. ***Возбудитель столбняка. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика*** *и лечение.* ***(с. 66)***
20. ***Возбудитель дифтерии. Таксономия и характеристика. Условно-патогенные коринебактерии. Микробиологическая диагностика.*** *Выявление антитоксического иммунитета. Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 70).***
21. ***Возбудители коклюша и паракоклюша. Таксономия и характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 56).***
22. ***Возбудители туберкулеза. Таксономия. Характеристика. Условно-патогенные микобактерии. Микробиологическая диагностика туберкулеза. (с. 73–75).***
23. ***Возбудитель проказы. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 75).***
24. ***Актиномицеты. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 76).***
25. ***Возбудитель сыпного тифа. Таксономия. Характеристика. Болезнь Брилла—Цинссера. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 87).***
26. ***Возбудитель лихорадки Ку. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 88).***
27. ***Возбудитель хламидиозов. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 89).***
28. ***Возбудитель легионеллезов. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 59).***
29. ***Возбудитель сифилиса. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 78).***
30. ***Возбудитель лептоспирозов. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическая профилактика. Лечение.* ***(с. 82).***
31. ***Возбудитель боррелиозов. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика. (с. 80).***
32. ***Микоплазмы. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 91).***
33. Роль условно-патогенных микроорганизмов в возникновении внутрибольничных инфекций. Клиническая микробиология, ее задачи.
34. ***Синегнойная палочка. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика*** *и лечение.* ***(с. 60).***
35. ***Неспорообразующие анаэробы. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика*** *и лечение.* ***(с. 92).***
36. ***Классификация грибов. Характеристика. Роль в патологии человека. Лабораторная диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 161, 164).***
37. ***Возбудители малярии. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 150).***
38. ***Возбудитель токсоплазмоза. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 153).***
39. ***Возбудители лейшманиозов. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Лечение.* ***(с. 145).***
40. ***Возбудитель амебиаза. Таксономия. Характеристика. Микробиологическая диагностика.*** *Специфическое лечение.* ***(с. 144).***

41. Значение открытия Д. И. Ивановского. Этапы развития вирусологии. Роль отечественных ученых в развитии вирусологии.

42. ***Возбудители ОРВИ. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 139).***

43. ***Возбудитель гриппа. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 129).***

44. ***Возбудитель полиомиелита. Таксономия и характеристика. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика.* ***(с. 118).***

45. ***Возбудители гепатитов А и Е. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика.* ***(с. 119–120).***

46. ***Арбовирусы. Таксономия. Характеристика.*** *Лабораторная диагностика заболеваний, вызываемых арбовирусами. Специфическая профилактика и лечение.* ***(с. 138).***

47. ***Возбудитель клещевого энцефалита. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика.* ***(с. 123).***

48. ***Возбудитель бешенства. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика. (с. 128).***

49. ***Возбудитель натуральной оспы. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика оспы на современном этапе. (с. 108).***

50. ***Возбудитель краснухи. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика. (с. 125).***

51. ***Вирус кори. Таксономия. Характеристика. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика. (с. 125).***

52. ***Герпес-инфекция: таксономия, характеристика возбудителей. Лабораторная диагностика. Специфическая профилактика*** *и лечение.* ***(с. 109).***

53. ***Возбудители гепатитов В, С, D. Таксономия. Характеристика. Носительство. Лабораторная диагностика.*** *Специфическая профилактика.* ***(с. 134, 123, 131).***

54. ***ВИЧ-инфекция. Таксономия, характеристика возбудителей. Лабораторная диагностика,*** *профилактика.* ***(с. 133, 136).***

55. Классификация и характеристика онкогенных вирусов.

56. Медленные вирусные инфекции и прионные болезни. (с. 136).

САНИТАРНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

1. Учение о санитарно-показательных микроорганизмах.

2. Микрофлора воздуха и методы ее исследования.

3. Патогенные микробы в воздухе, механизм распространения и пути передачи инфекции.

4. Санитарно-показательные микроорганизмы воздуха.

5. Санитарно-бактериологическое исследование воздуха. Методы, аппаратура.

6. Микрофлора воды. Факторы, влияющие на количество микробов в воде.

7. Методы санитарно-бактериологического исследования воды.

8. Показатели качества воды: микробное число, коли-индекс.

9. Отбор, хранение, транспортировка проб воды для санитарно-микробиологического исследования.

10. Исследование питьевой воды на присутствие возбудителей брюшного тифа, холеры и лептоспирозов.

11. Микрофлора почвы. Факторы, влияющие на количественный и видовой составы микробов почвы.

12. Почва как фактор передачи инфекционных болезней.

13. Санитарно-микробиологическое исследование почвы. Микробное число, коли-титр, перфрингенс-титр почвы.

14. Санитарно-бактериологическое исследование предметов окружающей среды, исследование смывов с рук, инвентаря, оборудования.

15. Контроль перевязочного и хирургического материала на стерильность.

16. Значение условно-патогенных микробов в этиологии пищевых токсикоинфекций.

17. Санитарно-микробиологическое исследование при пищевых токсикоинфекциях и бактериальных токсикозах.

18. Санитарно-микробиологическое исследование пищевых продуктов.

19. Санитарно-бактериологическое исследование молока и молочных продуктов.

20. Санитарно-бактериологическое исследование мяса и мясных продуктов.

21. Вирусы, циркулирующие в сточной воде, методы индикации.

22. Роль воздушной среды в распространении вирусных заболеваний, методы отбора воздуха и индикации вирусов.

Дополнительный перечень вопросов для студентов педиатрических факультетов

1. Возрастные особенности микрофлоры человека. Динамика микрофлоры кишечника у новорожденных детей. Влияние естественного и искусственного вскармливания на характер микрофлоры кишечника ребенка.

2. Применение бактериальных препаратов для профилактики дисбактериоза и лечения кишечных заболеваний у детей.

3. Санитарно-бактериологическое исследование продуктов детского питания: молока, молочных смесей и молочнокислых продуктов.

4. Санитарно-бактериологическое обследование детских учреждений и предметов ухода за ребенком. Значение микрофлоры воздуха для родильных отделений и палат новорожденных.

5. Внутриутробная инфекция, пути заражения плода. Инфекционный процесс в организме плода, у новорожденных и детей раннего возраста.

6. Возрастные особенности неспецифической резистентности (гуморальные факторы, клеточные механизмы неспецифической зашиты).

7. Развитие клеточных неспецифических механизмов защиты. Особенности воспалительной реакции у детей раннего возраста. Незавершенность фагоцитоза.

8. Возрастные особенности иммунологической реактивности. Динамика антителообразования в развивающемся организме.

9. Возрастные особенности противовирусного иммунитета. Значение плацентарного иммунитета в защите новорожденного от некоторых вирусных инфекций (корь и др.).

10. Особенности проявления кожно-аллергических проб у детей раннего возраста. Их значение в оценке диагностических реакций.

11. Иммунологические взаимоотношения в системе мать — плод. Изо-антигены эритроцитов АВО. Резус-антиген и его значение в патологии беременности.
12. Плановые профилактические прививки. Оценка поствакцинального иммунитета.
13. Проблема стафилококковой инфекции в педиатрической практике. Возрастные особенности чувствительности детей к стафилококковым токсинам. Значение носительства стафилококков у лиц, работающих в детских учреждениях.
14. Роль стрептококков при скарлатине. Иммунитет после перенесенного заболевания. Определение его напряженности.
15. Гонококки — возбудители бленнореи.
16. Возбудители эшерихиозов у детей. Особенности патогенеза, иммунитета. Лабораторная диагностика.
17. Применение бактерийных препаратов и значение естественного вскармливания при лечении кишечных инфекций у детей младшего возраста.
18. Врожденный сифилис. Особенности лечения и лабораторной диагностики сифилиса.
19. Роль хламидий в патологии беременности и поражении плода.
20. Значение микоплазм в патологии беременности и заболеваниях у детей.
21. Дрожжеподобные грибы рода кандида. Заболевания у новорожденных (молочница). Возбудители дерматомикозов. Значение в детской патологии.
22. Особенности ВИЧ-инфекции у детей.
23. Проблема госпитальной инфекции, вызванной бактериями из семейства кишечных бактерий (сальмонеллы, клебсиеллы) в педиатрической клинике. Пути профилактики.
24. Значение медицинской микробиологии в практической деятельности врача-педиатра.

Дополнительный перечень вопросов для студентов стоматологического факультета

1. Микроэкология ротовой полости. ***Микрофлора полости рта*** *в норме и патологии* ***(с. 208)****.*
2. Неспецифическая резистентность полости рта.
3. Механизмы специфического иммунитета в полости рта. Иммуноглобулины.
4. Аллергические реакции в полости рта. Механизм.
5. Стрептококки полости рта в развитии кариеса и его осложнений.
6. Актиномикоз полости рта. Лабораторная диагностика, этиотропное лечение.
7. Роль неспорообразующих анаэробов в осложнениях в челюстно-лицевой хирургии.
8. Кандидоз полости рта. Лабораторная диагностика. Этиотропное лечение.
9. Герпетическая инфекция полости рта. Персистенция вирусов. Лабораторная диагностика. Этиотропное лечение.
10. Вирусные инфекции полости рта.

Указатель микроорганизмов

A

Actinomyces 76
Adenoviridae 113
Alphavirus 124
Alternaria 173
Apicomplexa 144, 150
Arenaviridae 131
Aspergillus 178
Aureobasidium 173

B

Babesia 156
Bacillus anthracis 64
Bacillus cereus 65
Bacteroides 62
Balantidium coli 156
Bartonella henselae 57
Bartonella quintana 57
Bifidobacterium 77
Bilophila wadsworthia 64
Bipolaris 173
BK-вирус 114
Blastocystis 158
Blastomyces dermatitidis 174
Bordetella pertussis 56
Borrelia 80
Borrelia burgdorferi 82
Borrelia duttonii 82
Borrelia hispanica 82
Borrelia persica 80–82
Borrelia recurrentis 80–82
Branhamella 74
Brucella 57
Brucella abortus 57
Brucella suis 57
Brucella melitensis 57
Bunyaviridae 130
Burkholderia 61
Burkholderia mallei 61
Burkholderia pseudomallei 61

C

Caliciviridae 120
Calymmatobacterium granulomatis 55
Campylobacter 83
Candida 176
Cephalosporium 173
Chlamydia 89
Chlamydia pneumoniae (Chlamydophila pneumoniae) 90
Chlamydia psittaci (Chlamydophila psittaci) 90
Chlamydia trachomatis 89
Ciliophora 144
Circinoviridae 115
Citrobacter 46
Cladophialophora 174
Cladophialophora carrionii 172
Cladosporium 174
Clostridium botulinum 69
Clostridium difficile 69
Clostridium histolyticum 68
Clostridium novyi 68
Clostridium perfringens 67
Clostridium ramosum 68
Clostridium septicum 68
Clostridium tetani 66
Coccidioides immitis 175
Coronaviridae 121
Corynebacterium diphtheriae 71
Coxiella burnetii 88
Cryptococcus neoformans 176
Cryptospodium 155
Curvularia 173
Cyclospora cauetanensis 155

D

Deltavirus 131

E

ECHO 119
Edwardsiella 47
Ehrlichia chaffeensis 88
Ehrlichia equilike 88
Ehrlichia sennetsu 88
Eikenella corrodens 55
Encephalitozoon 157
Entamoeba histolytica 144
Enterobacter 47
Enterococcus 39
Enterocytozoon 157
Enterovirus 119
Epidermophyton floccosum 167
Epstein—Barr virus 112
Erwinia 47
Escherichia 44
Eubacterium 77
Exophiala jeanselmei 172
Exophiala werneckii 165
Exserohilum 173

F

Filoviridae 125
Flaviviridae 122
Flavivirus 122
Fonsecaea compacta 172
Fonsecaea pedrosoi 172
Francisella tularensis 58
Fusarium 179
Fusobacterium 62

G

Gardnerella vaginalis 55
Giardia lamblia 148

H

Haemophilus ducreyi 55
Haemophilus influenzae 54
Hafnia 47
Helicobacter pylori 83
Hepadnaviridae 134
Herpes simplex virus 109
Herpesviridae 109
Histoplasma capsulatum 174
HTLV (Human T-lymphotropic virus) 114

I

Influenzavirus типы A, B, C 129
Isospora 154

J

JC-вирус 114

K

Kinetofragminophorea 144
Kingella 59
Klebssiella 45
Kluyvera 47

L

Lactobacillus 70
Lamblia 148

Legionella 59
Leishmania 145
Leptosphaeria senegalemsis 173
Leptospira interrogans 82
Leptotrichia buccalis 63
Listeria monocytogenes 70
Loboa loboi 181

M

Madurella grisea 173
Malassezia furfur 165
Micrococcus 40
Microspora 157
Microsporum audouinii 167
Microsporum canis 170
Microsporum cookei 171
Microsporum ferrugineum 167
Microsporum gallinae 170
Microsporum gipseum 171
Microsporum nanum 171
Mobiluncus 77
Moraxella 43
Morganella 45
Mucor 177
Mycobacterium 72
Mycobacterium africanum 73
Mycobacterium avium-intracellulare 75
Mycobacterium bovis 73
Mycobacterium chelonae 75
Mycobacterium fortuitum 72
Mycobacterium kansasii 75
Mycobacterium leprae 75
Mycobacterium marinum 75
Mycobacterium scrofulaceum 75
Mycobacterium tuberculosis 73
Mycobacterium ulcerans 75
Mycoplasma 91

N

Naegleria 145
Neisseria gonorhoeae 41
Neisseria meningitidis 42
Nocardia 76

O

Orientia tsutsugamushi 88

P

Papillomaviridae 113
Papovaviridae 113
Paracoccidioides brasiliensis 175
Parvoviridae 114
Pasteurella 53
Penicillium 178
Peptococcus 40
Peptostreptococcus 40
Phaeoannellomyces 173
Phialophora 173
Phialophora verrucosa 173
Phoma 173
Picornaviridae 117
Piedraia hortae 165
Plasmodium 150
Plasmodium falciparum 152
Plasmodium malariae 152
Plasmodium ovale 151
Plasmodium vivax 150
Pneumocystis carinii 179
Poliomaviridae 114
Porphyromonas 64
Poxviridae 107
Prevotella 163
Propionibacterium 77
Proteobacteria 23
Proteus 46
Providencia 48
Pseudallescheria boydii 173
Pseudomonas 60
Pseudomonas aeruginosa 60

R

Reoviridae 115
Retroviridae 121
Rhinosporidium seeberi 181
Rhinovirus 120
Rhizopus 177
Rickettsia akari 88
Rickettsia australis 88
Rickettsia conorii 87
Rickettsia felis 87
Rickettsia honei 88
Rickettsia japonica 88
Rickettsia prowazekii 87
Rickettsia rickettsii 87
Rickettsia sibirica 88
Rickettsia typhi 87
Rotavirus 117

S

Salmonella bongori 48
Salmonella choleraesuis 48
Salmonella enterica 48
Salmonella enteritidis 49
Salmonella paratyphi A,B,C 49
Salmonella typhi 48
Sarcocystis 154
Sarcomastigophorae 144
Screpie prion protein 137
Serratia 48
Shigella 49
Spirillum 84
Spirillum minus 84
Sporothrix schenckii 171
Staphylococcus 35
Stenotrophomonas maltophilia 61
Streptococcus 37
Streptococcus pneumoniae 38
SV-40 113

T

Toxoplasma gondii 153
Treponema carateum 80
Treponema pallidum подвид endenicum 79
Treponema pallidum подвид pallidum 78
Treponema pallidum подвид pertenue 79
Trichomonas vaginalis 148
Trichophyton interdigitale 168
Trichophyton rubrum 168
Trichophyton schoenleini 169
Trichophyton tonsurans 168
Trichophyton verrucosum 170
Trichophyton mentagrophytes 170
Trichophyton violaceum 168
Trichosporon beigelii 166
Trypanosoma brucei 146
Trypanosoma cruzi 146
TTV (TT-вирус) 115

U

Ureaplasma 91

V

Varicella–zoster virus 111
Veillonella 43
Vibrio cholerae 52
Vibrio parahaemolyticus 52

W

Wangiella 173
Wolinella 84

Y

Yersinia enterocolitica 51
Yersinia pestis 50
Yersinia pseudotuberculosis 51

Указатель болезней

А

Актиномикоз 76
Алиментарно-токсическая алейкия 180
Аллергический ринит 200
Амебиаз 144
Амебный менингоэнцефалит 145
Американский трипаносомоз 147
Амиотрофический лейкоспонгиоз 137
Анафилактический шок 200
Ангиоэдема 200
Арбовирусная инфекция 138
Артюса реакция 203
Атопия 200
Аутоиммунная гемолитическая анемия 202
Афлатоксикоз 180

Б

Бациллярный ангиоматоз 58
Беджель 79
Белая пьедра 166
Бешенство 128
Бластомикоз 174
Бластоцистоз 158
Болезнь Грейвса 203
Болезнь Кариона 58
Болезнь кошачьих царапин 58
Болезнь Крейтцфельдта—Якоба 137
Болезнь Лайма 82
Болезнь легионеров 59
Болезнь Орф 108
Болезнь Содоку 84
Болезнь Шагаса 147
Болезнь Шенка 171
Бородавки (папилломы) 113
Ботулизм 69
Бронхиальная астма 200
Бруцеллез 57
Брюшной тиф 48

В

Вагиноз 55
Везикулярный стоматит 129
Везикулярный (осповидный) риккетсиоз 88
Венерический лимфогранулематоз 90
Ветряная оспа 111
ВИЧ-СПИД-инфекция 133
Волосатоклеточный лейкоз 133
Вульгарная пузырчатка 202

Г

Газовая гангрена 67
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом 131
Гепатит А 119
Гепатит В 134
Гепатит С 123
Гепатит D 131
Гепатит Е 120
Гепатит G 123
Гепатит TT 115
Герпангина 119
Герпес 109
Гиардиоз 148
Гистоплазмоз 174
Гонорея 41
Грипп 129

Д

Дерматомикозы 166
Дизентерия 49
Дифтерия 71
Донованоз 55

Ж

Желтая лихорадка 122

З

Зигомикоз 177
Злокачественная миастения 203

И

Изоспороз 154
Инфекционный мононуклеоз 112
Инфекционная эритема 115

К

Кандидоз 176
Карельская лихорадка 124
Кемеровская лихорадка 116
Кишечный иерсиниоз 51
Клещевой возвратный тиф 82
Клещевой энцефалит 123
Коклюш 55
Кокцидиоидомикоз 175

Колорадская клещевая лихорадка 117
Контагиозный моллюск 109
Корь 126
Крапивница 200
Краснуха 125
Криптококкоз 176
Криптоспоридиоз 155
Крым-Конго геморрагическая лихорадка 131
Ку-лихорадка 88
Куру 137
Кустарниковый тиф 88

Л

Легионеллез 59
Лейшманиозы 145
Лептоспироз 82
Лимфома Беркитта 112
Лимфоцитарный хориоменингит 132
Листериоз 70
Лихорадка Денге 122
Лихорадка Западного Нила 122
Лихорадка Ласса 132
Лихорадка цуцугамуши 88
Лихорадка долины Рифт 131
Лобомикоз 181

М

Малярия 150
Марсельская (астраханская) лихорадка 87
Медленные вирусные инфекции 136
Мелиоидоз 61
Менингококковая инфекция 42
Микобактериоз 75
Микоплазмозы 91
Микотоксикоз 180
Микроспоридиоз 157
Микроспория 167, 170
Мицетома 173
Многоочаговая лейкоэнцефалопатия 114
Мягкий шанкр 55

Н

Натуральная оспа 108

О

Омская геморрагическая лихорадка 123
Опоясывающий герпес 110
Орнитоз (пситтакоз) 90
Оройя лихорадка 58
Острые респираторные вирусные инфекции 139

П

Парагрипп 127
Паракокцидиоидомикоз 175
Паратиф 49
Парша 169
Пенициллиоз 178
Пестрый лишай 165
Пинта 80
Пневмоцистная пневмония 179
Пневмоцистоз 179
Подострый склерозирующий панэнцефалит 127
Поллиноз 200
Полиомиелит 118
Прионные болезни 136
Прогрессирующая врожденная краснуха 136
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия 114, 136
Прогрессирующий краснушный панэнцефалит 136
Проказа (лепра) 75
Псевдомембранозный колит 69
Псевдотуберкулез 51
Пятнистая лихорадка острова Флиндерс 88
Пятнистая лихорадка Скалистых гор 87

Р

Риккетсиозы 87
Риноспоридиоз 181
Робовирусная инфекция 138
Рожа 38
Руброфития 168

С

Сальмонеллез 49
Сап 61
Саркома Капоши 112
Саркоцистоз 154
Североазиатский клещевой риккетсиоз 88
Семейная фатальная бессоница 137
Сибирская язва 64
Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера 137
Синдром Гудпасчера 203
Синдром хронической усталости 112
Сифилис 78
Скарлатина 38
Сонная болезнь 147
Споротрихоз 171
Стахиботриотоксикоз 181
Столбняк 66
Стригущий лишай 167, 168
Сывороточная болезнь 203
Сыпной тиф 87

Т

Т-клеточная лимфома 136
Токсоплазмоз 153
Траншейная лихорадка 58
Трахома 89
Трехдневная малярия 150
Трехдневная малярия (ovale) 151
Трипаносомоз 146
Трихомоноз 148
Трихофития 168, 170
Тропическая малярия 152
Туберкулез 73
Туляремия 58

У

Урогенитальный хламидиоз 90

Ф

Фавус 169
Феогифомикоз 173
Фикомикоз 177
Фузариоз 179
Фузарионивалетоксикоз 180
Фузариотоксикоз 180

Х

Хантавирусная пневмония 131
Хеликобактериоз 83
Холера 52
Хромобластомикоз 172

Ц

Циклоспоридиоз 155
Цитомегалия 111

Ч

Черная пьедра 165
Черный лишай 165
Четырехдневная малярия 152
Чума 50

Э

Эпидемический возвратный тиф 81
Эпидемический сыпной тиф 87
Эпидемический крысиный сыпной тиф 87
Эпидемический паротит 127
Эрготизм 180
Эрлихиозы 88

Я

Японская (восточная) пятнистая лихорадка 88
Японский энцефалит 122
Ящур 120