Учебная литература
для студентов фармацевтических
и медицинских вузов

А.А.Воробьев, А.С.Быков,
Е.П.Пашков, А.М.Рыбакова

МИКРОБИОЛОГИЯ

*Издание второе,
переработанное и дополненное*

Рекомендовано Департаментом образовательных
медицинских учреждений и кадровой политики
Министерства здравоохранения Российской Федерации
в качестве учебника для студентов фармацевтических
и медицинских вузов.

Москва
"Медицина"
2003

УДК 578/579(075.8)
ББК 52.64
В75

Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М.
В 75 Микробиология: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 336 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. фарм. вузов). — ISBN 5-225-04411-5

Второе издание учебника (первое вышло в 1994 г.) состоит из двух частей. В общей части изложены основы микробиологии с учетом морфологии и генетики микроорганизмов. Рассмотрены вопросы биотехнологии лекарственных препаратов. Представлены основные положения учения об иммунитете. Специальная часть содержит сведения об основных таксономических группах патогенных возбудителей и принципах лабораторной диагностики.

Для студентов фармацевтических и медицинских вузов, медицинских колледжей.

ББК 52.64

ISBN 5-225-04411-5

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	—	гиперчувствительность немедленного типа
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИЭМ	—	иммунная электронная микроскопия
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РА	—	реакция агглютинации
РГА	—	реакция гемагглютинации
РИА	—	радиоиммунный анализ
РИФ	—	реакция иммунофлюоресценции
РН	—	реакция нейтрализации
РНГА	—	реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации
РП	—	реакция преципитации
РСК	—	реакция связывания комплемента
РТГА	—	реакция торможения гемагглютинации
СПИД	—	синдром приобретенного иммунодефицита
Ig	—	иммуноглобулин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Мир переживает период бурного развития естественных наук, в том числе медицины. В настоящее время без знания основ молекулярной биологии, генетики, генетической инженерии, микробиологии, иммунологии и биотехнологии нельзя рассчитывать на подготовку грамотного врача любого профиля или другого медицинского работника. Медицинская микробиология и иммунология тесно связаны со всеми медицинскими дисциплинами, чему способствовали достижения в инфекционной и неинфекционной патологии, происшедшие во второй половине XX в. Из шести проблем здравоохранения, поставленных перед медициной в последнее десятилетие XX в. (атеросклероз, онкологические болезни, вирусные инфекции, диабет, алкоголизм, ВИЧ-инфекция), ни одна проблема не может быть решена без участия микробиологов и иммунологов. На современном этапе изменились задачи и методы микробиологии и иммунологии.

Новый, более высокий научно-методический уровень микробиологии и иммунологии позволяет наряду с традиционными задачами борьбы с инфекционными заболеваниями решать важнейшие проблемы здравоохранения — лечение сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, пересадку органов и тканей.

На основе микробиологии и иммунологии сформировались новые направления — экологическая микробиология и иммунология, иммунопатология, генетическая инженерия, биотехнология, которые оказывают сильное влияние на развитие медицины в це-

лом, так как неотделимы от состояния и условий существования человека.

Возрастающая роль микробиологии и иммунологии в изучении этиологии и патогенеза, повышении эффективности диагностики, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней требует повышения уровня преподавания этих дисциплин на всех факультетах медицинских вузов, в том числе на фармацевтическом факультете. В будущей деятельности врачей и провизоров необходимы знания вопросов общей и санитарной микробиологии, клинической и фармацевтической микробиологии с иммунологией, а также частной микробиологии. Будущие врач и провизор должны хорошо ориентироваться также в проблемах современной биотехнологии, знать особенности применения биотехнологических медицинских препаратов (в частности, иммуноцитокинов, регуляторных пептидов и других эндогенных природных лекарственных веществ).

Первое издание учебника было предназначено для студентов фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских вузов. Второе издание учебника дополнено и скорректировано с учетом последних достижений микробиологии и иммунологии и может служить учебным пособием для студентов всех факультетов медицинских вузов, а также преподавателей колледжей и других учреждений по подготовке среднего звена медицинских работников.

Учебник написан группой авторов кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, имеющих опыт преподавания микробиологии и иммунологии на лечебном, медико-профилактическом и фармацевтическом факультетах, факультете подготовки научных и педагогических кадров, а также на факультете высшего сестринского образования. В состав авторского коллектива, кроме академика РАМН профессора А. А. Воробьева, профессора А. С. Быкова, доцентов Е. П. Пашкова, А. М. Рыбаковой, вошли про-

фессор С. А. Дратвин (главы 8, 14, разделы 9.8, 11.1, 13.1.7) и доцент Н. Г. Ожерельева (глава 7, разделы 10.1, 11.1). Большую пользу в подготовке учебника и его техническом оформлении оказали сотрудники кафедры, которым авторы приносят благодарность.

Авторы понимают, что учебник не лишен недостатков, и заранее признательны читателям за все критические замечания.

Общая микробиология

Глава 1

МИКРОБИОЛОГИЯ И ЕЕ РАЗВИТИЕ

Общая характеристика микроорганизмов. Биосфера заселена огромным числом живых существ. Одни из них составляют макромир, другие — микромир. К макромиру относятся животные, птицы, растения, насекомые и другие видимые невооруженным глазом существа; микромиру принадлежат не видимые невооруженным глазом мельчайшие живые существа, имеющие как растительное, так и животное происхождение; это главным образом бактерии, грибы, простейшие и вирусы. По ориентировочным подсчетам, в биосфере обитает не менее 10^{30} бактерий, а число вирусов, простейших не поддается учету.

Микроорганизмы в зависимости от молекулярно-биологической организации подразделяют на прокариотов и эукариотов. Прокариоты (от греч. karyon — ядро) — доядерные простейшие одноклеточные формы жизни, не имеющие ядерной мембраны и высокоорганизованных органелл. Это бактерии, в том числе актиномицеты и сине-зеленые водоросли. К эукариотам, имеющим оформленное ядро и высокоорганизованные органеллы, относятся одноклеточные и многоклеточные организмы — простейшие, грибы, водоросли (кроме сине-зеленых). Прокариоты и эукариоты имеют определенное строение, формы жизнедеятельности и находятся в биоценотическом (от греч. bios — жизнь и koinos — общий) отношении с другими живыми существами, а также неживой природой. Как прокариоты, так и эукариоты состоят из структур, обеспечивающих их жизненные процессы, направленные на выживание и размножение.

Особое место среди микроорганизмов занимают вирусы (от лат. virus — яд) — мельчайшие и простейшие формы жизни, стоящие на грани между живым и неживым, неспособные жить и размножаться вне животной, растительной или иной клетки. В состав вирусов входят нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК), белки, ферменты. Еще более просто устроены прионы — «инфекционные» белковые частицы, лишенные генетического материала, т.е. нуклеиновой кислоты.

Вирусы и прионы являются облигатными (обязательными) внутриклеточными паразитами. Прокариоты, как правило, размножаются вне клетки, однако могут являться факультативными внутриклеточными паразитами; только некоторые из бактерий (риккетсии, хламидии) являются облигатными внутриклеточными паразитами. Эукариоты устроены значительно сложнее, чем прокариоты. Об этом можно судить по объему генома, т.е. числу генов, составляющих генетический аппарат клетки. У эукариотов его объем в десятки и сотни раз больше, чем у прокариотов. Так, если у вирусов объем генома состоит примерно из 10—100 генов, у бактерий — из 1000—5000 генов, то у простейших — из 10 000 генов и более. Размеры отдельных представителей микромира колеблются от 0,01—0,4 мкм, или 10—400 нм (вирусы), до 10 мкм и более (бактерии, грибы, простейшие).

Микроорганизмы играют огромную роль в природе и жизни человека. Они обеспечивают круговорот веществ и энергии в природе, плодородие почв, поддержание газового состава атмосферы и других природных процессов.

Подавляющее большинство микроорганизмов безвредно для человека, а многие из них полезны. В частности, микроорганизмы, населяющие кожу и слизистые оболочки, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, составляют экологическое единство с организмом человека и поддерживают постоянство некоторых процессов его жизнедеятельности (эндоэкология). Многие микроорганизмы используются человеком при получении жизненно необходимых продуктов и материалов.

Микроорганизмы, которые не оказывают неблагоприятных влияний на организм человека и не вызывают у него заболеваний, называют непатогенными, или сапрофитами (от греч. sapros — гнилой и phyton — растение), т.е. питающимися органическими веществами от отмерших организмов. Однако имеется группа микроорганизмов, вызывающих у человека различные заболевания, патологические процессы. Эти микроорганизмы называют патогенными (от греч. pathos — болезнь); они живут и питаются за счет органических субстратов. Количество патогенных микроорганизмов огромно — более 3000 видов (бактерии, вирусы, грибы), из них более 1000 составляют вирусы. При соответствующих условиях, главным образом снижении сопротивляемости организма, сапрофиты могут вызывать болезни, т.е. вести себя как патогенные микроорганизмы. Такие микроорганизмы называют условно-патогенными.

Микроорганизмы изучает наука, которая получила название микробиологии.

Задачи и цели микробиологии. Микробиология (от греч. micros — малый, bios — жизнь, logos — учение) — наука, изучающая строение, жизнедеятельность и экологию микроорганизмов —

мельчайших форм жизни растительного или животного происхождения, не видимых невооруженным глазом. Микробиология изучает всех представителей микромира (бактерии, грибы, простейшие, вирусы). По своей сути микробиология является биологической фундаментальной наукой. Для изучения микроорганизмов она использует методы других наук, прежде всего физики, биологии, биоорганической химии, молекулярной биологии, генетики, цитологии, иммунологии. Как и всякая наука, микробиология подразделяется на общую и частную. Общая микробиология изучает закономерности строения и жизнедеятельности микроорганизмов на всех уровнях — молекулярном, клеточном, популяционном; генетику и взаимоотношения их с окружающей средой. Предметом изучения частной микробиологии являются отдельные представители микромира в зависимости от проявления и влияния их на окружающую среду, живую природу, в том числе человека. К частным разделам микробиологии относятся: медицинская, ветеринарная, сельскохозяйственная, техническая (раздел биотехнологии), морская, космическая микробиология.

Медицинская микробиология изучает патогенные для человека микроорганизмы: бактерии, вирусы, грибы, простейшие. В зависимости от природы изучаемых патогенных микроорганизмов медицинская микробиология делится на бактериологию, вирусологию, микологию, протозоологию. Каждая из этих дисциплин рассматривает следующие вопросы:

- морфологию и физиологию, т.е. осуществляет микроскопические и другие виды исследований, изучает обмен веществ, питание, дыхание, условия роста и размножения, генетические особенности патогенных микроорганизмов;
- роль микроорганизмов в этиологии и патогенезе инфекционных болезней;
- основные клинические проявления и распространенность вызываемых заболеваний;
- специфическую диагностику, профилактику и лечение инфекционных болезней;
- экологию патогенных микроорганизмов.

К медицинской микробиологии относят также санитарную, клиническую и фармацевтическую микробиологию.

Санитарная микробиология изучает микрофлору окружающей среды, взаимоотношение микрофлоры с организмом, влияние микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности на состояние здоровья человека, разрабатывает мероприятия, предупреждающие неблагоприятное воздействие микроорганизмов на человека.

В центре внимания клинической микробиологии — роль ус-

ловно-патогенных микроорганизмов в возникновении заболеваний человека, диагностика и профилактика этих болезней.

Фармацевтическая микробиология исследует инфекционные болезни лекарственных растений, порчу лекарственных растений и сырья под действием микроорганизмов, обсемененность лекарственных средств в процессе приготовления, а также готовых лекарственных форм, методы асептики и антисептики, дезинфекции при производстве лекарственных препаратов, технологию получения микробиологических и иммунологических диагностических, профилактических и лечебных препаратов.

Ветеринарная микробиология изучает те же вопросы, что и медицинская микробиология, но применительно к микроорганизмам, вызывающим болезни животных.

Микрофлора почвы, растительного мира, влияние ее на плодородие, состав почвы, инфекционные заболевания растений и т.д. находятся в центре внимания сельскохозяйственной микробиологии.

Морская и космическая микробиология изучает соответственно микрофлору морей и водоемов и космического пространства и других планет.

Техническая микробиология, являющаяся частью биотехнологии, разрабатывает технологию получения из микроорганизмов разнообразных продуктов для народного хозяйства и медицины (антибиотики, вакцины, ферменты, белки, витамины). Основа современной биотехнологии — генетическая инженерия.

Многочисленные открытия в области микробиологии, изучение взаимоотношений между макро- и микроорганизмами во второй половине XIX в. способствовали началу бурного развития иммунологии. Вначале иммунология рассматривалась как наука о невосприимчивости организма к инфекционным болезням. В настоящее время она стала общемедицинской и общебиологической наукой. Доказано, что иммунная система служит для защиты организма не только от микробных агентов, но и от любых генетически чужеродных организму веществ с целью сохранения постоянства внутренней среды организма, т.е. гомеостаза.

Иммунология является основой для разработки лабораторных методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных и многих неинфекционных болезней, а также разработки иммунобиологических препаратов (вакцин, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов, аллергенов, диагностических препаратов). Разработкой и производством иммунобиологических препаратов занимается иммунобиотехнология — самостоятельный раздел иммунологии. Современная медицинская микробиология и иммунология достигли больших успехов и играют огромную роль в диагностике, профилактике и лечении инфекционных и многих не-

инфекционных болезней, связанных с нарушением иммунной системы (онкологические, аутоиммунные болезни, трансплантация органов и тканей и др.).

История развития микробиологии. Микробиология прошла длительный путь развития, исчисляющийся многими тысячелетиями. Уже в V—VI тысячелетии до н.э. человек пользовался плодами деятельности микроорганизмов, не зная об их существовании. Виноделие, хлебопечение, сыроделие, выделка кож — не что иное, как процессы, проходящие с участием микроорганизмов. Тогда же, в древности, ученые и мыслители предполагали, что многие болезни вызываются какими-то посторонними невидимыми причинами, имеющими живую природу. Следовательно, микробиология зародилась задолго до нашей эры. В своем развитии она прошла несколько этапов, не столько связанных хронологически, сколько обусловленных основными достижениями и открытиями.

Историю развития микробиологии можно разделить на пять этапов: эвристический, морфологический, физиологический, иммунологический и молекулярно-генетический.

Эвристический период (IV—III тысячелетие до н.э. — XVI в. н. э.) связан скорее с логическими и методическими приемами нахождения истины, т.е. эвристикой, чем с какими-либо экспериментами и доказательствами. Мыслители того времени (Гиппократ, римский писатель Варрон и др.) высказывали предположения о природе заразных болезней, миазмах, мелких невидимых животных. Эти представления были сформулированы в стройную гипотезу спустя многие столетия в сочинениях итальянского врача Д. Фракасторо (1478—1553), высказавшего идею о живом контагии (contagium vivum), который вызывает болезни. При этом каждая болезнь вызывается своим контагием. Для предохранения от болезней им были рекомендованы изоляция больного, карантин, ношение масок, обработка предметов уксусом. Таким образом, Д. Фракасторо был одним из основоположников эпидемиологии, т. е. науки о причинах, условиях и механизмах формирования заболеваний и способах их профилактики.

Однако доказательство существования невидимых возбудителей болезней стало возможным после изобретения микроскопа.

Приоритет в открытии микроорганизмов принадлежит голландскому натуралисту-любителю Антонио Левенгуку (1632—1723). Торговец полотном А. Левенгук увлекался шлифованием стекол и довел это искусство до совершенства, сконструировав микроскоп, позволивший увеличивать рассматриваемые предметы в 300 раз. Изучая под микроскопом различные объекты (дождевую воду, настои, зубной налет, кровь, испражнения, сперму), А. Левенгук наблюдал мельчайших «животных», которых он назвал «анималькулюсами». Свои наблюдения А. Левенгук регу-

А. Левенгук (1632—1723)

лярис сообщал в Лондонское королевское общество, а в 1695 г. обобщил в книге «Тайны природы, открытые Антоном Левенгуком». Таким образом, с изобретением микроскопа А.Левенгуком начинается следующий этап в развитии микробиологии, получивший название морфологического.

Открытие А. Левенгука привлекло огромное внимание специалистов, у него появились многочисленные ученики и последователи. Однако оставались неясными вопросы о появлении микроорганизмов, условиях их жизни, предназначении, участии в возникновении болезней человека. На эти вопросы впоследствии были даны четкие ответы в исследованиях многих ученых.

Хотя появление болезней и связывалось с течением уже открытыми микроорганизмами, однако необходимы были прямые доказательства. И они были получены русским врачом-эпидемиологом Д. Самойловичем (1744—1805). Чтобы доказать, что чума вызывается особым возбудителем, он заразил себя отделяемым бубона больного чумой человека и заболел чумой. К счастью, Д. Самойлович остался жив. Впоследствии героические опыты по самозаражению для доказательства зараженности того или иного микроорганизма провели русские врачи Г. Н. Минх и О. О. Мочутковский, И. И. Мечников и др.

Вопрос о способе появления и размножения микроорганизмов был решен в споре с господствовавшей тогда теорией самозарождения. Несмотря на то что итальянский ученый Л.Спалланцани в середине XVIII в. наблюдал под микроскопом деление бактерий, мнение о том, что они самозарождаются (возникают из грязи, гниения и т.д.), не было опровергнуто. Это было сделано выдающимся французским ученым Луи Пастером (1822—1895), который в остроумном, гениальном по своей простоте опыте показал, что самозарождения не существует. Л. Пастер поместил стерильный бульон в колбу, сообщающуюся с атмосферным воздухом через изогнутую S-образную трубку. В такой, по существу открытой, колбе бульон при длительном стоянии оставался прозрачным, потому что изогнутость трубки не дава-

Л. Пастер (1822–1895) Д.И. Ивановский (1864–1920)

ли возможность микроорганизмам проникнуть с пылью из воздуха в колбу.

Бурное развитие микробиологии в XIX в. привело к открытию возбудителей многих инфекционных болезней (сибирская язва, чума, столбняк, дифтерия, лепра, холера, туберкулез и др.).

Никогда, в 1892 г. русский ботаник Д.И.Ивановский (1864–1920) открыл вирусы – представителей царства Vira. Эти живые существа проходят через фильтры, задерживающие бактерии, и поэтому долгое время фильтрующимися вирусами. Вначале был открыт вирус, вызывающий табачную мозаику, известное под названием «Пятнистая мозаика», затем вирус ящура (Лефлер Ф., Фрош П., 1897), желтой лихорадки (Рид У., 1901) и многие другие вирусы. Однако увидеть вирусные частицы стало возможным только после изобретения электронного микроскопа, так как их размеры меньше длины световой волны. К настоящему времени известно вирусов (уже насчитывают до 1000) бесчисленное множество. Только за последнее время открыты, по-видимому, 4 тысячи вирусов, вызывающих СПИД. Несомненно, что первое открытие новых вирусов и бактерий будет продолжаться.

Открытие новых микроорганизмов сопровождалось изучением не только их строения, но и жизнедеятельности. Поэтому

XIX в., особенно его вторую половину, принято называть физиологическим периодом в развитии микробиологии. Этот этап связан с именем Л. Пастера, который стал основоположником медицинской микробиологии, а также иммунологии и биотехнологии. Разносторонне образованный, блестящий экспериментатор, член Французской академии наук и Французской медицинской академии, Л. Пастер сделал ряд выдающихся открытий. За короткий период с 1857 по 1885 г. он доказал, что брожение (молочнокислое, спиртовое, уксуснокислое) не является химическим процессом, а его вызывают микроорганизмы; опроверг теорию самозарождения; открыл явление анаэробиоза, т.е. возможность жизни микроорганизмов в отсутствие кислорода; заложил основы дезинфекции, асептики и антисептики; открыл способ предохранения от инфекционных болезней с помощью вакцинации.

Многие открытия Л. Пастера принесли человечеству огромную практическую пользу. Путем прогревания (пастеризации) были побеждены болезни пива и вина, молочнокислых продуктов, вызываемые микроорганизмами; для предупреждения гнойных осложнений ран введена антисептика [Листер Д., 1867]; на основе принципов Л. Пастера разработаны многие вакцины для борьбы с инфекционными болезнями.

Однако значение трудов Л. Пастера выходит далеко за рамки только этих практических достижений. Л. Пастер вывел микробиологию и иммунологию на принципиально новые позиции, показал роль микроорганизмов в жизни людей, экономике, промышленности, инфекционной патологии, заложил принципы, по которым развиваются микробиология и иммунология и в наше время.

Л. Пастер был, кроме того, выдающимся учителем и организатором науки. Пастеровский институт в Париже, основанный в 1888 г. на народные средства, до сих пор является одним из ведущих научных учреждений мира. Не случайно вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) открыт ученым этого института Л. Монтанье (одновременно с американцем Р.Галло).

Физиологический период в развитии микробиологии связан также с именем немецкого ученого Роберта Коха, которому принадлежит разработка методов получения чистых культур бактерий, окраски бактерий при микроскопии, микрофотографии. Известна также сформулированная Р. Кохом триада Коха, которой до сих пор пользуются при установлении возбудителя болезни.

Работы Л. Пастера по вакцинации открыли новый этап в развитии микробиологии, по праву получивший название иммунологического.

Принцип аттенуации (ослабления) микроорганизмов с помощью пассажей через восприимчивое животное или при выдер-

Р. Кох (1843—1910)

И. И. Мечников (1845—1916)

жизнями микроорганизмов — небывалое, по сути, явление — «микрорадио», вызывающее лечение [illegible]. Прививку [illegible] вакцину против бешенства, объявили жертвой [illegible], которая [illegible] до настоящего времени [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]. Сальварсан [illegible] [illegible] [illegible]

числе бактерии. Исследования И. И. Мечникова по фагоцитозу убедительно доказали, что, помимо гуморального, существует клеточный иммунитет. И. И. Мечников, ближайший помощник и последователь Л. Пастера, заслуженно считается одним из основоположников иммунологии. Его работы положили начало изучению иммунокомпетентных клеток как морфологической основы иммунной системы, ее единства и биологической сущности.

Иммунологический период характеризуется открытием основных реакций иммунной системы на генетически чужеродные вещества (антигены): антителообразование и фагоцитоз, гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), толерантность, иммунологическая память. ГЗТ и ГНТ — две реакции, лежащие в основе аллергии (от греч. allos — другой и ergon — действие), т. е. болезней, характеризующихся определенными клиническими симптомами вследствие нетипичной, извращенной реакции на антиген. Аллергические реакции могут возникать, например, на сывороточные препараты, антибиотики, животные и растительные белки, домашнюю пыль, пух, шерсть и т.д.

В 1915 г. русский врач М. Райский впервые наблюдал явления иммунологической памяти, т.е. быструю энергичную выработку антител на повторное введение того же антигена. Впоследствии Ф. Бернет связал это с формированием в организме клеток памяти — Т-лимфоцитов — после первичной встречи с антигеном.

В 1953 г. английский ученый П. Медавар и чешский ученый М. Гашек открыли явление толерантности, терпимости, устойчивости к антигену, т.е. состояния, при котором иммунная система не реагирует на антиген. Толерантность к собственным антигенам формируется в эмбриональном периоде, и ее можно искусственно создать, вводя антиген во время эмбрионального периода либо сразу после рождения ребенка или животного. Явление иммунологической толерантности используется в хирургии при решении проблемы пересадки органов и тканей.

Следует отметить также важность открытия в этот период антигенов нормальных органов и тканей человека и животных [Чистович Ф. Я., 1898; Ландштейнер К., 1900] и индивидуальных, антигенных различий у людей и животных. Частым признаком этих антигенных различий являются индивидуальные группы крови у людей. Отечественный исследователь Л. А. Зильбер (1957) открыл антигены злокачественных опухолей, что явилось началом изучения противоопухолевого иммунитета.

В иммунологический период развития микробиологии был создан ряд теорий иммунитета: гуморальная теория П. Эрлиха, фагоцитарная теория И. И. Мечникова, теория идиотипических взаимодействий Н. Ерне, гипофизарно-гипоталамо-адреналовая те-

ория регуляции иммунитета П. Ф. Здродовского и др. Однако наиболее приемлемой для объяснения многих явлений и механизмов иммунитета остается клонально-селекционная теория, созданная австралийским иммунологом Ф. Бернетом (1899—1986). Американский ученый С. Танегава разработал генетические аспекты этой теории.

Особенно бурное развитие получили микробиология и иммунология в 50—60-е годы нашего столетия. Этому способствовали следующие причины:

- важнейшие открытия в области молекулярной биологии, генетики, биоорганической химии;
- появление таких новых наук, как генетическая инженерия, биотехнология, информатика;
- создание новых методов и научной аппаратуры, позволяющих глубже проникать в тайны живой природы.

Таким образом, с 50-х годов в развитии микробиологии и иммунологии начался молекулярно-генетический период, который характеризуется рядом принципиально важных научных достижений и открытий. К ним относятся:

- ▲ расшифровка молекулярной структуры и молекулярно-биологической организации многих вирусов и бактерий; открытие простейших форм жизни — «инфекционного белка» — приона;
- ▲ расшифровка химического строения и химический синтез некоторых антигенов. Например, химический синтез лизоцима [Села Д., 1971], пептидов вируса СПИДа (Р. В. Петров, В. Т. Иванов и др.);
- ▲ открытие новых антигенов, например опухолевых (Л. А. Зильбер и др.), антигенов гистосовместимости (HLA-система);
- ▲ расшифровка строения антител-иммуноглобулинов [Эдельман Д., Портер Р., 1959];
- ▲ разработка метода культур животных и растительных клеток и их выращивания в промышленных масштабах с целью получения вирусных антигенов;
- ▲ получение рекомбинантных бактерий и рекомбинантных вирусов. Синтез отдельных генов вирусов и бактерий. Получение рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов, сочетающих свойства родительских особей или приобретающих новые свойства;
- ▲ создание гибридом путем слияния иммунных В-лимфоцитов — продуцентов антител и раковых клеток с целью получения моноклональных антител [Келлер Д., Мильштейн Ц., 1975];
- ▲ открытие иммуномодуляторов — иммуноцитокинов (интерлейкины, интерфероны, миелопептиды и др.) — эндогенных природных регуляторов иммунной системы и их использование для профилактики и лечения различных болезней;

- получение вакцин (вакцина гепатита В, малярии, антигенов ВИЧ и других антигенов), биологически активных пептидов (интерфероны, интерлейкины, ростовые факторы и др.) с помощью методов биотехнологии и приемов генетической инженерии;
- разработка синтетических вакцин на основе природных или синтетических антигенов и их фрагментов, а также искусственного носителя — адъюванта (помощника) — стимулятора иммунитета;
- изучение врожденных и приобретенных иммунодефицитов, их роли в иммунопатологии и разработка иммунокорригирующей терапии. Открытие вирусов, вызывающих иммунодефициты;
- разработка принципиально новых способов диагностики инфекционных и неинфекционных болезней (иммуноферментный, радиоиммунный анализы, иммуноблоттинг, гибридизация нуклеиновых кислот). Создание на основе этих способов тест-систем для индикации, идентификации микроорганизмов, диагностики инфекционных и неинфекционных болезней (опухоли, сердечно-сосудистые, аутоиммунные, эндокринные и др.), а также выявления нарушений при некоторых состояниях (беременность, переливание крови, пересадка органов и т.д.).

Перечислены только наиболее крупные достижения молекулярно-генетического периода в развитии микробиологии и иммунологии. За это время был открыт ряд новых вирусов (возбудители геморрагических лихорадок Ласса, Мачупо; вирус, вызывающий СПИД) и бактерий (возбудитель болезни легионеров); созданы новые вакцинные и другие профилактические препараты (вакцины против кори, полиомиелита, паротита, клещевого энцефалита, вирусного гепатита В, полианатоксины против столбняка, газовой гангрены и ботулизма и др.), новые диагностические препараты.

Большой вклад в развитие микробиологии и иммунологии в этот период внесли зарубежные (Ф. Бернет, Д. Солк, А. Сэбин, Д. Села, Г. Эдельман, Р. Портер, Д. Келер, Ц. Мильштейн, Н. Ерне, С. Тонегава и др.) и отечественные (А. А. Смородинцев, В. Д. Тимаков, П. Ф. Здродовский, Л. А. Зильбер, В. М. Жданов, Г. В. Выгодчиков, З. В. Ермольева, М. П. Чумаков, Р. В. Петров, П. Н. Косяков и др.) ученые.

В Российской Федерации существует разветвленная сеть научно-исследовательских институтов и предприятий по производству диагностических, профилактических и лечебных препаратов. В системе РАМН и других ведомств функционируют крупные научно-исследовательские институты: эпидемиологии и

микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, вирусологии им. Д. И. Ивановского, полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова, вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, вирусных препаратов и др.

Глава 2

МОРФОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

2.1. Систематика и номенклатура микроорганизмов

Многочисленные микроорганизмы (бактерии, грибы, простейшие, вирусы) строго систематизированы в определенном порядке по их сходству, различиям и взаимоотношениям между собой. Этим занимается специальная наука, называемая систематикой микроорганизмов. Раздел систематики, изучающий принципы классификации, называется таксономией (от греч. taxis — расположение, порядок). Таксон — группа организмов, объединенная по определенным однородным свойствам в рамках той или иной таксономической категории. Самой крупной таксономической категорией является царство, более мелкими — подцарство, отдел, класс, порядок, семейство, род, вид, подвид и др. Образование названий микроорганизмов регламентируется Международным кодексом номенклатуры (зоологической, ботанической, номенклатуры бактерий, вирусов).

В основу таксономии микроорганизмов положены их морфологические, физиологические, биохимические, молекулярно-биологические свойства.

Одной из основных таксономических категорий является вид (species) — совокупность особей, объединенных по близким свойствам, но отличающихся от других представителей рода. Совокупность однородных микроорганизмов, выделенных на питательной среде, характеризующаяся сходными морфологическими, тинкториальными (отношение к красителям), культуральными, биохимическими и антигенными свойствами, называется чистой культурой.

Чистая культура микроорганизмов, выделенных из определенного источника и отличающихся от других представителей вида, называется штаммом. Штамм — более узкое понятие, чем вид или подвид. Близким к штамму является понятие клона; клон представляет совокупность потомков, выращенных из единственной микробной клетки.

Для обозначения некоторых совокупностей микроорганизмов, отличающихся по тем или иным свойствам, употребляется суф-

фикс var (разновидность) вместо ранее употреблявшегося type. Поэтому микроорганизмы в зависимости от характера различий обозначают как морфовары (отличие по морфологии), резистенсвары (отличие по устойчивости к антибиотикам), серовары (отличие по антигенам), фаговары (отличие по чувствительности к бактериофагам), биовары (отличие по биологическим свойствам) и т. д.

Решением Международного кодекса для бактерий рекомендованы следующие таксономические категории: класс, отдел, порядок, семейство, род, вид. Название вида соответствует бинарной номенклатуре, т. е. состоит из двух слов. Например, возбудитель брюшного тифа пишется как Salmonella typhi. Первое слово — название рода, которое начинается с прописной буквы, второе слово обозначает вид и пишется со строчной буквы. При повторном написании вида родовое название сокращается до начальной буквы, например S. typhi.

По классификации Берджи, бактерии составляют царство прокариот и делятся на 4 отдела: грациликуты (Gracilicutes) — бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные; фирмикуты (Firmicutes) — бактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные; тенерикуты (Tenericutes) — бактерии «мягкие», «нежные» без ригидной клеточной стенки, включающие микоплазмы; мендозикуты (Mendosicutes), так называемые архебактерии, отличающиеся дефектной клеточной стенкой, особенностями строения рибосом, мембран и рибосомных РНК (рРНК). Такое подразделение бактерий, главным образом по особенностям строения клеточной стенки, соответствует способности бак-

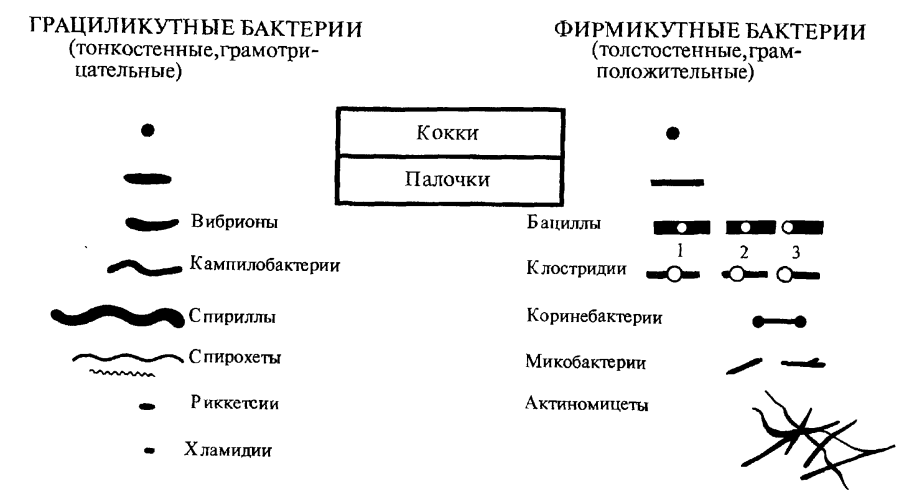


Рис.2.1. Основные формы грациликутных и фирмикутных бактерий.
1 — центральное, 2 — субтерминальное, 3 — терминальное расположение спор.

терий окрашиваться в тот или иной цвет при окраске по методу Грама*. Однако это не является правилом; например, некоторые спорообразующие бактерии вместо обычного грамположительного типа окраски имеют грамотрицательную окраску. Поэтому для таксономии бактерий более важное значение имеют особенности строения и химического состава клеточных стенок, а не только их окраска по Граму.

Среди грациликутных, т. е. тонкостенных, грамотрицательных бактерий различают извитые формы — спирохеты и спириллы, разнообразные палочковидные и шаровидные бактерии, в том числе риккетсии и хламидии. К фирмикутным, т.е. толстостенным, грамположительным бактериям относят разнообразные палочковидные и шаровидные бактерии, а также актиномицеты (ветвящиеся бактерии), схожие с ними коринебактерии (булавовидные бактерии) и микобактерии (рис. 2.1). Подробнее эти формы бактерий будут описаны в разделе 2.2.1.

2.2. Структура бактериальной клетки

Структуру бактерий изучают с помощью электронной микроскопии целых клеток и их ультратонких срезов. Основными структурами бактериальной клетки являются: клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, цитоплазма с включениями и ядро, называемое нуклеоидом. Бактерии могут иметь и дополнительные структуры: капсулу, микрокапсулу, слизь, жгутики, фимбрии, пили; некоторые бактерии способны образовывать споры.

Размеры бактерий измеряют в микрометрах (мкм). Один микрометр равен 1000 нанометров (нм). В нанометрах измеряют отдельные компоненты бактерий.

Клеточная стенка — прочная, упругая структура, придающая бактерии определенную форму и сдерживающая высокое осмотическое давление в клетке. Она участвует в процессе деления клетки и транспорте метаболитов. У грамположительных бактерий клеточная стенка толще, чем у грамотрицательных, достигая 50 нм и более. В клеточной стенке грамположительных бактерий содержится небольшое количество полисахаридов, липидов и белков. Большую часть массы (40—90 %) клеточной стенки этих бактерий составляет пептидогликан (синонимы: мурein, мукопептид), ковалентно связанный с тейхоевыми кислотами (от греч. teichos — стенка). В клеточной стенке грамотрицательных бактерий пептидогликана содержится меньше (5—10 %).

---

* Метод, предложенный в 1884 г. датским ученым Ch.Gram. В зависимости от результатов окраски бактерии делятся на грамположительные (сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (красный цвет).

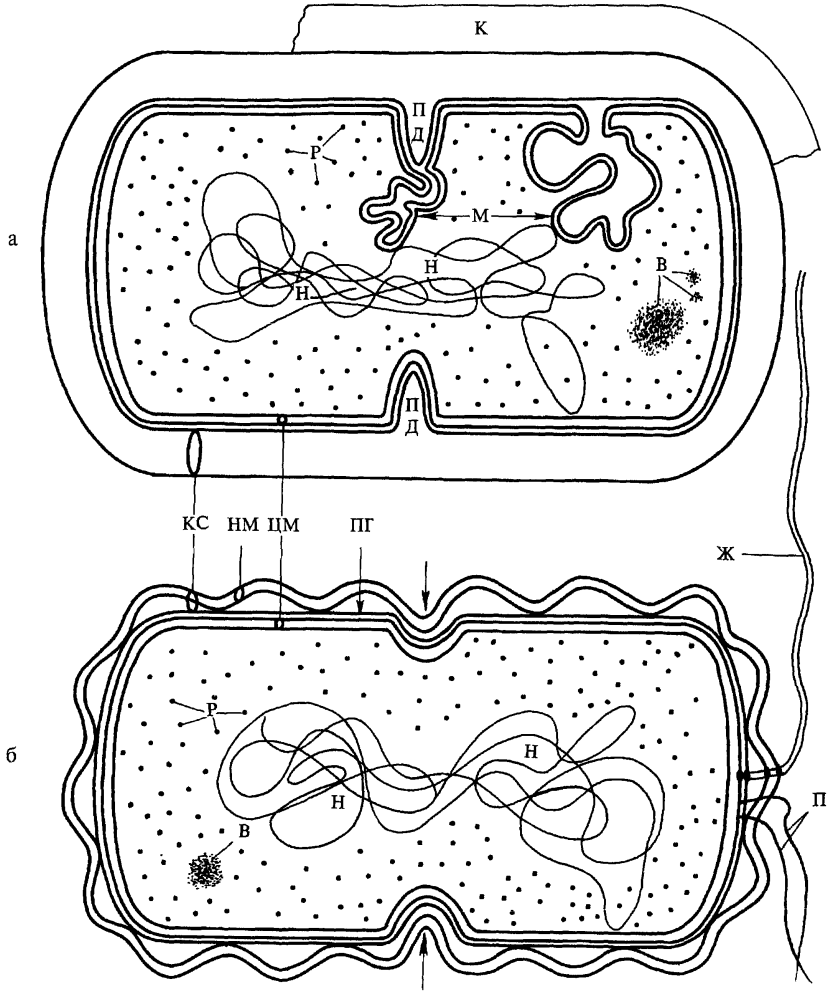


Рис.2.2. Строение грамположительной (а) и грамотрицательной (б) бактерий (схема).

К — капсула; КС — клеточная стенка; НМ — наружная мембрана; ПГ — пептидогликан; ЦМ — цитоплазматическая мембрана; М — мезосомы; Р — рибосомы; В — волютин; Н — нуклеоид; Ж — жгутик; П — пили; ПД — перегородка деления. Стрелкой указано деление грамотрицательной бактерии путем образования перетяжки.

Пептидогликан представлен параллельно расположенными молекулами гликана, состоящего из остатков N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, соединенных гликозидной связью типа β (1—>4). Гликановые молекулы связаны поперечной

пептидной связью. Отсюда и название этого полимера — пептидогликан. Основу пептидной связи составляют тетрапептиды, состоящие из чередующихся L- и D-аминокислот, например, L-аланин — D-глутаминовая кислота — мезодиаминопимелиновая кислота — D-аланин. В пептидогликане грамположительных бактерий вместо мезодиаминопимелиновой кислоты часто содержится LL-диаминопимелиновая кислота или лизин. Элементы гликана (ацетилглюкозамин и ацетилмурамовая кислота) и аминокислоты тетрапептида (мезодиаминопимелиновая и D-глутаминовая кислоты, D-аланин) являются отличительной особенностью бактерии, поскольку отсутствуют у животных и человека. Способность грамположительных бактерий при окраске по Граму удерживать генциановый фиолетовый в комплексе с йодом (сине-фиолетовая окраска бактерий) связана со свойством многослойного пептидогликана взаимодействовать с краской. Обработка окрашенного по Граму мазка бактерий спиртом вызывает сужение пор в пептидогликане и тем самым задерживает краску в клеточной стенке. Наоборот, грамотрицательные бактерии после воздействия спиртом утрачивают краситель, обесцвечиваются и при обработке фуксином окрашиваются в красный цвет вследствие меньшего содержания пептидогликана (5—10 % массы клеточной стенки).

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит наружная мембрана (рис. 2.2), связанная посредством липопротеина с подлежащим слоем пептидогликана. Наружная мембрана имеет вид волнообразной трехслойной структуры, сходной с внутренней мембраной, называемой цитоплазматической мембраной. Основной компонент этих мембран — бимолекулярный (двойной) слой липидов. Наружная мембрана является асимметричной мозаичной структурой, представленной липополисахаридами, фосфолипидами и белками. С внешней стороны ее расположен липополисахарид (ЛПС), состоящий из трех компонентов: липида А, базисной части, или ядра (от лат. core — кор), и О-специфической цепи полисахарида, образованной повторяющимися идентичными олигосахаридными последовательностями. Липополисахарид «заякорен» в наружной мембране липидом А (рис. 2.3), придающим токсичность липополисахариду, отождествляемому поэтому с эндотоксином. От липида А отходит базисная часть липополисахарида. Наиболее постоянной частью ядра липополисахарида является кетодезоксиоктоновая кислота. О-специфическая цепь, отходящая от ядра липополисахарида, определяет серогруппу, серовар (разновидность бактерий, выявляемая с помощью иммунной сыворотки) определенного штамма бактерий. Таким образом, с понятием липополисахарида связаны представления об О-антигене, по которому можно дифференцировать бактерии.

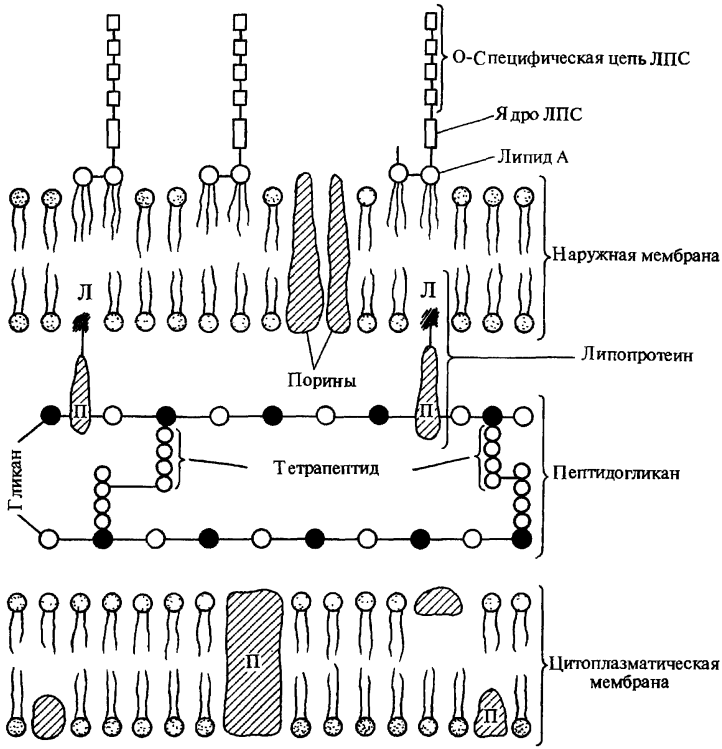


Рис.2.3. Строение клеточной стенки и цитоплазматической мембраны грамотрицательных бактерий (схема).

Л — липид; П — протеин; ЛПС — липополисахарид.

Белки матрикса наружной мембраны пронизывают ее таким образом, что молекулы белка, называемые поринами, окаймляют гидрофильные поры, через которые проходят вода и мелкие молекулы массой до 7 кД. Между наружной и цитоплазматической мембранами находится периплазматическое пространство, или периплазма, содержащая ферменты. При нарушении синтеза клеточной стенки бактерий под влиянием фермента лизоцима или пенициллина, а также защитных факторов организма образуются клетки с измененной, часто шаровидной формой; протопласты — бактерии, полностью лишенные клеточной стенки, и сферопласты — бактерии с частично сохранившейся клеточной стенкой. После удаления ингибитора синтеза клеточной стенки такие измененные бактерии могут реверсировать, т. е. приобретать полноценную клеточную стенку и восстанавливать исходную форму. Бактерии сферопластного или протопластного

типа, утратившие способность к синтезу пептидогликана под влиянием антибиотиков или других факторов и способные к размножению, называются L-формами. L-формы могут возникать и в результате мутаций. Они представляют собой осмотически чувствительные, шаровидные, колбовидные клетки различной величины, в том числе и проходящие через бактериальные фильтры. L-формы могут образовывать многие бактерии — возбудители инфекционных болезней.

Цитоплазматическая мембрана является трехслойной структурой и окружает наружную часть цитоплазмы бактерий. По структуре она похожа на цитоплазматическую мембрану клеток животных; состоит из двойного слоя липидов, главным образом фосфолипидов со встроенными поверхностными и интегральными белками, как бы пронизывающими насквозь структуру мембраны. Некоторые из них являются пермеазами, участвующими в транспорте веществ. Цитоплазматическая мембрана является динамической структурой с подвижными компонентами, поэтому ее представляют как мобильную, текучую структуру. Она участвует в регуляции осмотического давления, транспорте веществ и энергетическом метаболизме клетки (за счет ферментов цепи переноса электронов, АТФ-азы и др.).

При избыточном росте по сравнению с ростом клеточной стенки цитоплазматическая мембрана образует инвагинаты, т.е. впячивания в виде сложно закрученных мембранных структур, называемых мезосомами. Менее сложно закрученные структуры называются внутрицитоплазматическими мембранами. Роль мезосом и внутрицитоплазматических мембран до конца не выяснена. Полагают, что они участвуют в делении клетки, обеспечивая энергией синтез клеточной стенки, секреции веществ, спорообразовании, т. е. в процессах, сопровождающихся большой затратой энергии.

Цитоплазма бактерий занимает основной объем клетки и состоит из растворимых белков. Рибосомы бактерий имеют коэффициент седиментации 70 S в отличие от рибосом, характерных для эукариотических клеток (80 S). Поэтому некоторые антибиотики, действие которых основано на подавлении синтеза белка путем связывания их с рибосомами бактерий, не оказывают влияния на синтез белка эукариотических клеток. В цитоплазме имеются различные включения — полисахариды, поли-β-масляная кислота и полифосфаты (волютин). Они накапливаются при избытке питательных веществ в окружающей среде и выполняют роль запасных веществ для питания и энергетических потребностей. Зерна волютина выявляются у дифтерийной палочки в виде интенсивно прокрашивающихся полюсов клетки.

Нуклеоид (образование, подобное ядру) — эквивалент ядра у бактерий. Нуклеоид расположен в центральной зоне бактерий

в виде двунитчатой ДНК, замкнутой в кольцо и плотно уложенной наподобие клубка. В отличие от эукариот ядро бактерий не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). Обычно в бактериальной клетке содержится одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой ДНК. При нарушении деления в ней может находиться 4 хромосомы и более.

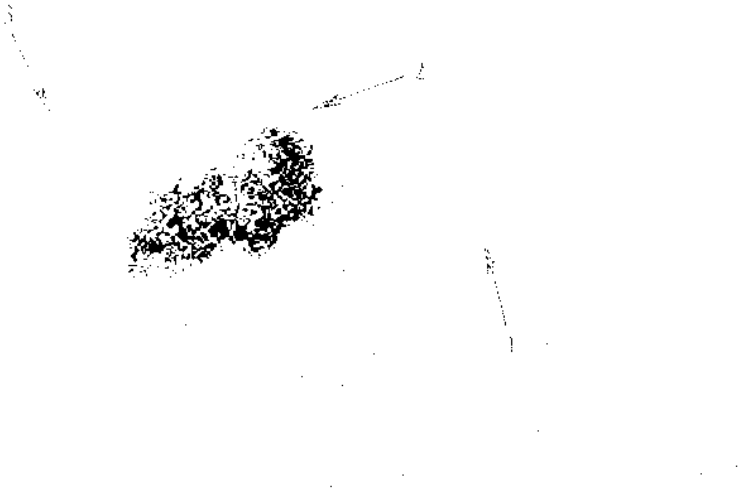
Нуклеоид выявляется в световом микроскопе после окраски специфическими для ДНК методами по Фельгену или Гимзе. На электронограммах ультратонких срезов бактерий нуклеоид имеет вид светлых зон с фибриллярными, нитевидными структурами ДНК.

Кроме нуклеоида, представленного одной хромосомой, в бактериальной клетке имеются внехромосомные факторы наследственности — плазмиды (см. раздел 5.2).

Некоторые бактерии (пневмококки, клебсиеллы и др.) образуют капсулу — слизистое образование, прочно связанное с клеточной стенкой, имеющее четко очерченные внешние границы. Капсула различима в мазках-отпечатках из патологического материала. В чистых культурах бактерий капсула образуется реже. Она выявляется при специальных методах окраски, создающих негативное контрастирование вещества капсулы. Обычно капсула состоит из полисахаридов (экзополисахаридов), иногда полипептидов, например у сибиреязвенной бациллы. Капсула гидрофильна, она препятствует фагоцитозу бактерий. Многие бактерии образуют микрокапсулу — слизистое образование, выявляемое при электронной микроскопии. От капсулы следует отличать слизь — мукоидные экзополисахариды, не имеющие четких внешних границ. Бактериальные экзополисахариды участвуют в адгезии (прилипании к субстратам), их еще называют гликокаликсом.

Кроме того, что бактериальные экзополисахариды синтезируются бактериями путем секреции их компонентов, существует и другой механизм их образования — при действии внеклеточных ферментов на дисахариды. В результате этого образуются декстраны и леваны. Капсула и слизь предохраняют бактерии от повреждений, высыхания, так как они гидрофильны и хорошо связывают воду, препятствуют действию защитных факторов макроорганизма и бактериофагов.

Жгутики бактерий определяют их подвижность. Жгутики представляют собой тонкие нити, берущие начало от цитоплазматической мембраны; длина их больше, чем длина клетки. Толщина жгутиков 12—20 нм, длина — 3—12 мкм. 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.



[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

одной клетке. Термин «пили» применяется чаще для обозначения особых фимбрий — половых пилей, образуемых так называемыми мужскими клетками-донорами, содержащими трансмиссивные плазмиды (F, R, Col); их количество 1—2 на клетку. Отличительной особенностью половых пилей является взаимодействие с особыми «мужскими» сферическими бактериофагами.

Споры — своеобразная форма покоящихся фирмикутных бактерий, т. е. бактерий с грамположительным типом строения клеточной стенки. Споры образуются при неблагоприятных условиях существования бактерий, сопровождающихся высушиванием, дефицитом питательных веществ и т. д. При этом внутри одной бактерии образуется одна спора. Поэтому образование спор способствует сохранению вида и не является способом размножения, как у грибов. Спорообразующие аэробные бактерии, у которых размер споры не превышает диаметра клетки, называются бациллами, а спорообразующие анаэробные бактерии, у которых размер споры превышает диаметр клетки и они поэтому принимают форму веретена, называются клостридиями (от лат. clostridium — веретено).

Процесс спорообразования проходит ряд стадий, в течение которых часть цитоплазмы и хромосома отделяются, окружаясь цитоплазматической мембраной; образуется проспора, затем формируется многослойная плохо проницаемая оболочка. Спорообразование сопровождается интенсивным потреблением проспорой, а затем формирующейся оболочкой споры дипиколиновой кислоты и ионов кальция. После формирования всех структур спора приобретает термоустойчивость, которую связывают с наличием дипиколината кальция. Спорообразование, форма и расположение спор в клетке (вегетативной) являются видовым свойством бактерий, что позволяет отличать их друг от друга. Форма спор может быть овальной, шаровидной; расположение в клетке терминальное — на конце палочки (возбудитель столбняка), субтерминальное — ближе к концу палочки (возбудители ботулизма, газовой гангрены) и центральное (сибиреязвенная бацилла).

Специфические элементы споры, включая многослойную оболочку и дипиколинат кальция, обусловливают ее свойства: она долго может сохраняться в почве, например возбудители сибирской язвы и столбняка — десятки лет. В благоприятных условиях они прорастают, проходя три стадии: активацию, инициацию, вырастания. При этом из одной споры образуется одна бактерия. Активация — готовность к прорастанию. Она ускоряется при прогревании при температуре 60—80 °С. Инициация прорастания длится несколько минут. Вырастание характеризуется быстрым ростом, сопровождающимся разрушением оболочки споры и выходом проростка.

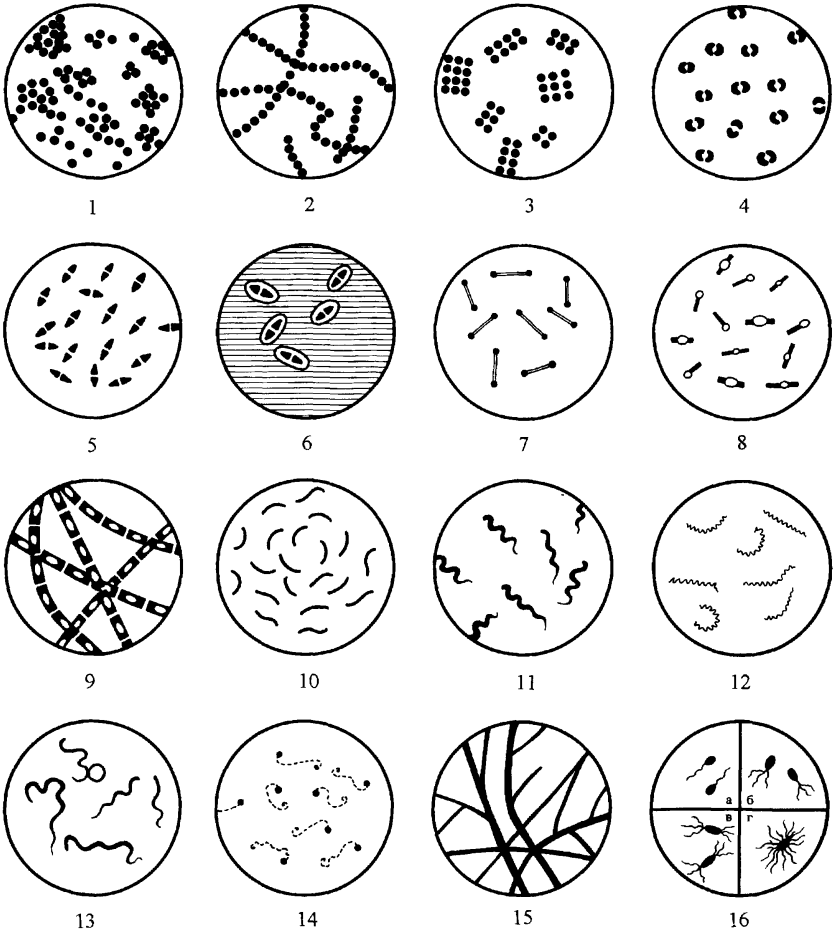


Рис.2.5. Основные формы бактерий.

1 — стафилококки; 2 — стрептококки; 3 — сарцина; 4 — гонококки; 5 — пневмококки; 6 — капсула пневмококков; 7 — коринебактерии дифтерии; 8 — клостридии; 9 — бациллы; 10 — вибрионы; 11 — спириллы; 12 — трепонемы; 13 — боррелии; 14 — лептоспиры; 15 — актиномицеты; 16 — расположение жгутиков: а — монотрихи, б — лофотрихи, в — амфитрихи, г — перитрихи.

Формы бактерий. Бактерии бывают шаровидные, палочковидные, извитые и ветвящиеся (рис. 2.5).

Кокки — шаровидные клетки, которые в зависимости от взаимного расположения делятся на микрококки, диплококки, стрептококки, тетракокки, сарцины, стафилококки. Микрококки располагаются в виде отдельных клеток; диплококки, или парные кокки, — парами (пневмококк, гонококк, менингококк),

так как клетки после деления не расходятся. Пневмококк (возбудитель пневмонии) имеет с противоположных сторон ланцетовидную форму, а гонококк (возбудитель гонореи) и менингококк (возбудитель эпидемического менингита) — 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 областях. Стафилококки (от греч. staphyle — виноградная гроздь) представляют собой кокки, расположенные группами (гроздьями) в результате деления в разных плоскостях.

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

Концы палочек могут быть как бы обрезанными (сибиреязвенная бацилла), закругленными (кишечная палочка), заостренными (фузобактерии) или в виде утолщения, и тогда палочка похожа на булаву (коринебактерии дифтерии).

Слегка изогнутые палочки называют 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, они располагаются под углом друг к другу (коринебактерии дифтерии), образуют цепочку (сибиреязвенная бацилла).

Извитые формы — спиралевидные бактерии, например спириллы, имеющие вид штопорообразно извитых клеток. К патогенным спириллам относится возбудитель содоку (болезни укуса крыс), к извитым — кампилобактеры, имеющие изгибы, как у крыла летящей чайки; близки к ним и такие бактерии, как спирохеты, имеющие ряд отличительных особенностей.

Спирохеты — тонкие, длинные, извитые (спиралевидной формы) бактерии, отличающиеся от спирилл подвижностью, обусловленной «сгибательными» изменениями клеток. Спирохеты состоят из наружной мембраны (клеточной стенки), окружающей протоплазматический цилиндр с цитоплазматической мембраной и аксиальной нитью (аксистиль). Аксиальная нить находится под наружной мембраной и как бы закручивается вокруг протоплазматического цилиндра спирохеты, придавая ей

винтообразную форму (первичные завитки спирохет). Аксиальная нить состоит из фибрилл — аналогов жгутиков бактерий и представляет собой сократительный белок флагеллин. Они прикреплены к концам клетки 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 получили название вторичных завитков. Они плохо воспринимают красители. Обычно спирохеты окрашивают по методу Романовского—Гимзы или серебрением. В живом виде их исследуют с помощью фазово-контрастной или темнопольной микроскопии.

Спирохеты представлены 3 родами, патогенными для человека: Treponema, Borrelia, Leptospira. Спирохеты рода Treponema имеют по 8—12 равномерных мелких завитков. Патогенными представителями являются T. pallidum — возбудитель сифилиса и T. pertenue — возбудитель тропической болезни фрамбезии. Имеются и сапрофиты — обитатели полости рта и ила водоемов. Спирохеты рода Borrelia более длинные, имеют по 3—8 крупных завитков. К ним относится возбудитель возвратного тифа B. recurrentis. Спирохеты рода Leptospira имеют неглубокие и частые завитки — в виде закрученной веревки. Концы этих нитевидных спирохет изогнуты наподобие крючков с утолщениями на концах. Образуя вторичные завитки, они приобретают вид букв S или C. Патогенный представитель — L. interrogans и др. Патогенные лептоспиры попадают в организм с водой или пищей, приводя к развитию кровоизлияний и желтухи. Сапрофитные представители обитают в воде.

Риккетсии — мелкие грамотрицательные палочковидные бактерии размером 0,35—1 мкм; облигатные внутриклеточные паразиты. Обитают в организме членистоногих, которые являются их хозяевами или переносчиками. Свое название риккетсии получили в честь Х. Т. Риккетса — американского ученого, впервые описавшего одного из возбудителей (пятнистая лихорадка Скалистых гор).

Форма и размер риккетсий могут меняться (клетки неправильной формы, нитевидные) в зависимости от условий роста. Риккетсии, как и большинство бактерий, размножаются бинарным делением. Структура риккетсий не отличается от таковой грамотрицательных бактерий. Большинство риккетсий не могут развиваться вне живой клетки, они выращиваются в желточных мешках куриного эмбриона, переживающих культурах клеток и тканях животного. Риккетсии обладают независимым от клетки-хозяина метаболизмом, однако, возможно, они получают от него макроэргические соединения для размножения. В мазках и тка-

нях их окрашивают по методу Романовского—Гимзы или по П. Ф. Здродовскому.

У человека риккетсии вызывают эпидемический сыпной тиф (Rickettsia prowazekii), клещевой риккетсиоз (R. sibirica), лихорадку цуцугамуши (R. tsutsugamushi), пятнистую лихорадку Скалистых гор (R. rickettsii) и др.

Хламидии, или гальпровии, относятся к облигатным внутриклеточным кокковидным грамотрицательным бактериям. Геном хламидий содержит в 4 раза меньше генетической информации, чем геном кишечной палочки. Хламидии размножаются только в живых клетках: их рассматривают как энергетических паразитов. По-видимому, у хламидий отсутствует система регенерации АТФ. Вне клеток хламидии имеют сферическую форму (0,3 мкм), являясь элементарными тельцами. Внутри клеток они превращаются в делящиеся ретикулярные тельца, образуются их скопления-включения. У человека хламидии вызывают трахому, орнитоз и др.

Микоплазмы — мелкие бактерии, окруженные цитоплазматической мембраной и не имеющие клеточной стенки. Они относятся к отделу тенерикутов, классу Mollicutes («мягкокожие»). Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы осмотически чувствительны и имеют разнообразную форму: кокковидную, нитевидную, колбовидную. Эти формы можно рассмотреть при фазово-контрастной микроскопии чистых культур микоплазм. На плотной питательной среде микоплазмы образуют колонии, напоминающие яичницу-глазунью: непрозрачная центральная часть и погруженная в среду и просвечивающая периферия в виде круга.

Патогенные микоплазмы вызывают хронические инфекции. Mycoplasma pneumoniae является возбудителем заболевания по типу острой респираторной инфекции. Микоплазмы могут поражать не только людей и животных, но и растения. Достаточно широко распространены и непатогенные представители.

Актиномицеты — ветвящиеся грамположительные бактерии. Свое название (от греч. actis — луч, mykes — гриб) они получили в связи с возникновением в пораженных тканях друзгранул из плотно переплетенных нитей в виде лучей, отходящих от центра и заканчивающихся колбовидными утолщениями. Актиномицеты, как и грибы, образуют мицелий — нитевидные переплетающиеся клетки (гифы). Они формируют субстратный мицелий, появляющийся в результате врастания мицелия в питательную среду, и воздушный, растущий на поверхности среды. Актиномицеты могут делиться путем фрагментации мицелия на палочковидные или сферические клетки, похожие на палочковидные и кокковидные бактерии. На воздушных грифах актиномицетов могут образовываться споры, необходимые для размножения. Споры актиномицетов обычно нетермостойки.

Общую филогенетическую ветвь с актиномицетами составляют так называемые нокардиоподобные (нокардиоформные) актиномицеты — собирательная группа палочковидных, неправильной формы бактерий, отдельные представители которых 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 патогенных микобактерий. Патогенные актиномицеты вызывают актиномикоз, нокардии — нокардиоз, микобактерии — туберкулез, коринебактерии — дифтерию.

Сапрофитические формы актиномицетов и нокардиоподобных актиномицетов широко распространены в почве, участвуя в круговороте веществ в природе, многие из них являются продуцентами антибиотиков.

2.3. Морфология грибов, особенности классификации

Грибы (Fungi, Mycetes) — разнородная группа эукариотических микроорганизмов. Грибы имеют ядро с ядерной оболочкой, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану (которая содержит фосфолипиды и стеролы) и мощную клеточную стенку, состоящую из глюкана, целлюлозы, хитина, белка, липидов и др. Грибы состоят из длинных тонких нитей (гиф), сплетающихся в грибницу, или мицелий. Гифы низших грибов — фикомицетов — не имеют перегородок. У высших грибов — эумицетов — гифы разделены перегородками; их мицелий многоклеточный.

Грибы размножаются спорами половым и бесполым способами, а также вегетативным путем (почкование или фрагментация гиф). Грибы, размножающиеся половым и бесполым путем, относятся к совершенным. Несовершенными называют грибы, у которых отсутствует или еще не описан половой путь размножения. Бесполое размножение осуществляется у грибов с помощью эндогенных спор, созревающих внутри круглой структуры — спорангия (рис. 2.6,а), и экзогенных спор — конидий, формирующихся на кончиках плодоносящих гиф (рис. 2.6,б,в).

Грибы можно разделить на 7 классов: хитридиомицеты, гифохитридиомицеты, оомицеты, зигомицеты, аскомицеты, базидиомицеты, дейтеромицеты. Среди **фикомицетов** различают: хитридиомицеты, или водные грибы, ведущие сапрофитический образ жизни или поражающие водоросли; гифохитридиомицеты, имеющие сходство с хитридиоми-

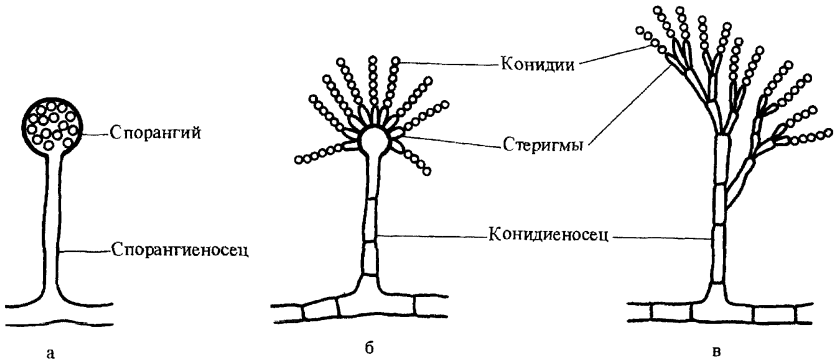


Рис.2.6. Формы спорообразования у грибов Mucor (а), Aspergillus (б), Penicillium (в).

цетами и оомицетами; оомицеты — паразиты высших растений и водяные плесени; зигомицеты включают представителей рода Mucor, распространенных в почве и воздухе и способных (например, грибы рода Mucor) вызывать мукоромикоз легких, головного мозга и других органов. При бесполом размножении на плодоносящей гифе-спорангиеносце образуется спорангий — шаровидное утолщение с оболочкой, содержащее многочисленные споры (спорангиоспоры). Половое размножение (оогамия) у зигомицетов осуществляются путем образования зигоспор, или ооспор.

Эумицеты представлены аскомицетами и базидиомицетами (совершенные грибы), а также дейтеромицетами (несовершенные грибы). Аскомицеты (или сумчатые грибы) объединяют группу грибов, имеющих септированный мицелий и отличающихся способностью к половому размножению. Свое название аскомицеты получили от основного органа плодоношения — сумки, или аска, содержащего 4 или 8 гаплоидных половых спор (аскоспор). К аскомицетам относятся представители родов Aspergillus, Penicillium и др., отличающиеся особенностями формирования плодоносящих гиф. У Aspergillus (леечная плесень) на концах плодоносящих гиф-конидиеносцев имеются утолщения — стеригмы, на которых образуются цепочки спор — конидии. Некоторые виды аспергилл могут вызывать аспергиллезы и афлатоксикозы.

Плодоносящая гифа у грибов рода Penicillium (кистевик) напоминает кисточку, так как из нее (на конидиеносце) образуются утолщения, разветвляющиеся на более мелкие структуры — стеригмы, на которых находятся цепочки конидий. Пенициллы могут вызывать заболевания (пенициллинозы). Многие виды аскомицетов являются продуцентами антибиотиков.

Представителями аскомицетов являются и дрожжи — одноклеточные грибы, утратившие способность к образованию истинного мицелия. Дрожжи имеют овальную форму клеток, диаметр которых 3—15 мкм. Они размножаются почкованием, бинарным делением (делятся на две равные клетки) или половым путем с образованием аскоспор. Дрожжи используют в биотехнологических процессах. Заболевания, вызываемые некоторыми видами дрожжей, получили название дрожжевых микозов. К аскомицетам относится и возбудитель эрготизма, или спорыньи (Claviceps purpurea), паразитирующий на злаках.

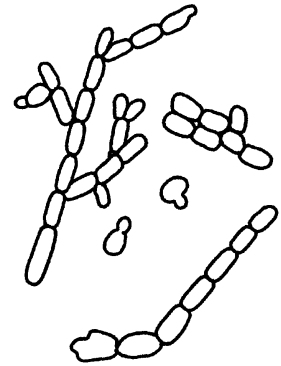


Рис.2.7. Псевдомицелий гриба рода Candida.

Базидиомицеты — шляпочные грибы с септированным мицелием.

Дейтеромицеты — несовершенные грибы (Fungi imperfecti) — являются условным классом грибов, объединяющим грибы с септированным мицелием, не имеющих полового размножения. Они размножаются только бесполым путем, образуя конидии.

К несовершенным грибам относятся грибы рода Candida, поражающие кожу, слизистые оболочки и внутренние органы (кандидоз). Они имеют овальную форму (рис. 2.7), диаметр 2—5 мкм; делятся почкованием (бластоспоры), образуют псевдомицелий (почкующиеся клетки из ростковой трубочки вытягиваются в нить), на концах которого находятся хламидоспоры. Эти грибы называют дрожжеподобными. Истинные дрожжи (аскомицеты) образуют аскоспоры, не имеют псевдомицелия и хламидоспор.

Подавляющее большинство грибов, вызывающих заболевания у человека (микозы), относятся к несовершенным грибам.

2.4. Морфология простейших, особенности классификации

Простейшие — эукариотические одноклеточные микроорганизмы, составляющие подцарство Protozoa царства животных (Animalia). Простейшие включают 7 типов, из которых три типа (Sarcomastigophora, Apicomplexa, Ciliophora) имеют представителей, вызывающих заболевания у человека. Размеры простейших колеблются в среднем от 5 до 30 мкм.

Снаружи простейшие окружены мембраной (пелликулой) — аналогом цитоплазматической мембраны клеток животных. Некоторые простейшие имеют опорные фибриллы. Цитоплазма и

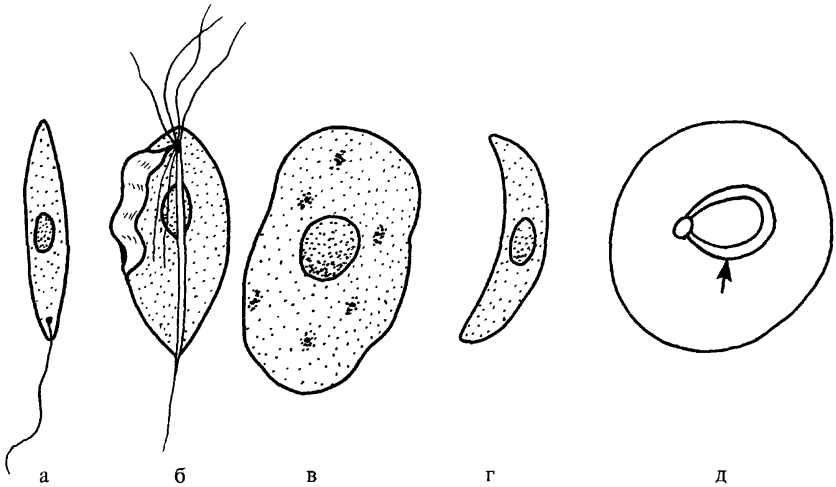


Рис.2.8. Простейшие — возбудители болезней человека.
а — лейшмания; б — трихомонада; в — дизентерийная амеба; г — токсоплазма; д — плазмодий малярии в эритроците.

ядро соответствуют по строению эукариотическим клеткам: цитоплазма состоит из эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, многочисленных рибосом и др.; ядро имеет ядрышко и ядерную оболочку. Передвигаются простейшие посредством жгутиков, ресничек и путем образования псевдоподий. Простейшие могут питаться в результате фагоцитоза или образования особых структур. Многие простейшие при неблагоприятных условиях образуют цисты — покоящиеся стадии, устойчивые к изменению температуры, влажности и др. Простейшие окрашиваются по Романовскому—Гимзе (ядро — красного, цитоплазма — синего цвета).

Тип Sarcomastigophora. Подтип Mastigophora (жгутиконосцы) включает следующих патогенных представителей: трипаносому — возбудителя африканского трипаносомоза (сонная болезнь); лейшмании — возбудителей кожной и висцеральной форм лейшманиозов; трихомонады, передающиеся половым путем и паразитирующие в толстой кишке человека; лямблию — возбудителя лямблиоза. Эти простейшие характеризуются наличием жгутиков: один — у лейшманий (рис. 2.8,а), четыре свободных жгутика и короткая ундулирующая мембрана — у трихомонад (рис. 2.8,б).

К подтипу Sarcodina (саркодовые) относится дизентерийная амеба (рис. 2.8,в) — возбудитель амебной дизентерии человека. Морфологически сходна с ней непатогенная кишечная амеба. Эти простейшие передвигаются путем образования псев-

доподий. Питательные вещества захватываются и погружаются в цитоплазму клеток. Половой путь размножения у амеб отсутствует. При неблагоприятных условиях они образуют цисту.

Тип Apicomplexa. В классе Sporozoa (споровики) патогенными представителями являются возбудители токсоплазмоза (рис. 2.8, г), кокцидиоза, саркоцистоза и малярии (рис. 2.8, д). Жизненный цикл возбудителей малярии характеризуется чередованием полового размножения (в организме комаров Anopheles) и бесполого (в клетках тканей и эритроцитах человека они размножаются путем множественного деления). Токсоплазмы имеют форму полулуний. Токсоплазмозом человек заражается от животных. Токсоплазмы могут передаваться через плаценту и поражать центральную нервную систему и глаза плода.

Тип Ciliophora. Патогенный представитель — возбудитель балантидиаза — поражает толстый кишечник человека. Балантидии имеют многочисленные реснички и поэтому подвижны.

2.5. Морфология вирусов, особенности классификации

Вирусы относят к царству Vira. Это мельчайшие микроорганизмы, не имеющие клеточного строения, белоксинтезирующей системы, содержащие только один тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК). Они отличаются особым разобщенным (дисъюнктивным) способом размножения (репродукции): в клетке отдельно синтезируются нуклеиновые кислоты вирусов и их белки и затем происходит их сборка в вирусные частицы. Вирусы, являясь облигатными внутриклеточными паразитами, размножаются в цитоплазме или ядре клетки. Сформированная вирусная частица называется вирионом (рис. 2.9).

Морфологию и структуру вирусов изучают с помощью электронного микроскопа, так как их размеры малы и сравнимы с толщиной оболочки бактерий. Форма вирионов может быть различной (рис. 2.10): палочковидной (вирус табачной мозаики), пулевидной (вирус бешенства), сферической (вирусы полиомиелита, ВИЧ), в виде сперматозоида (многие бактериофаги).

Размеры вирусов определяют с помощью электронной микроскопии, методом ультрафильтрации через фильтры с известным диаметром пор, методом ультрацентрифугирования. Одним из самых мелких вирусов является вирус полиомиелита (около 20 нм), наиболее крупным — натуральной оспы (около 350 нм).

Вирусы имеют уникальный геном, так как содержат либо ДНК, либо РНК. Поэтому различают ДНК-содержащие и РНК-содержащие вирусы (табл. 2.1). Они обычно гаплоидны, т.е. имеют один набор генов. Геном вирусов представлен различными видами нуклеиновых кислот: двунитчатыми, однонитчатыми, линейными, кольцевыми, фрагментированными. Среди РНК-

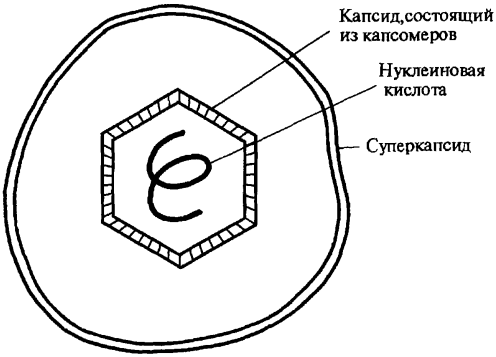


Рис.2.9. Строение вириона (капсомерного). Суперкапсид у некоторых вирусов отсутствует (схема).

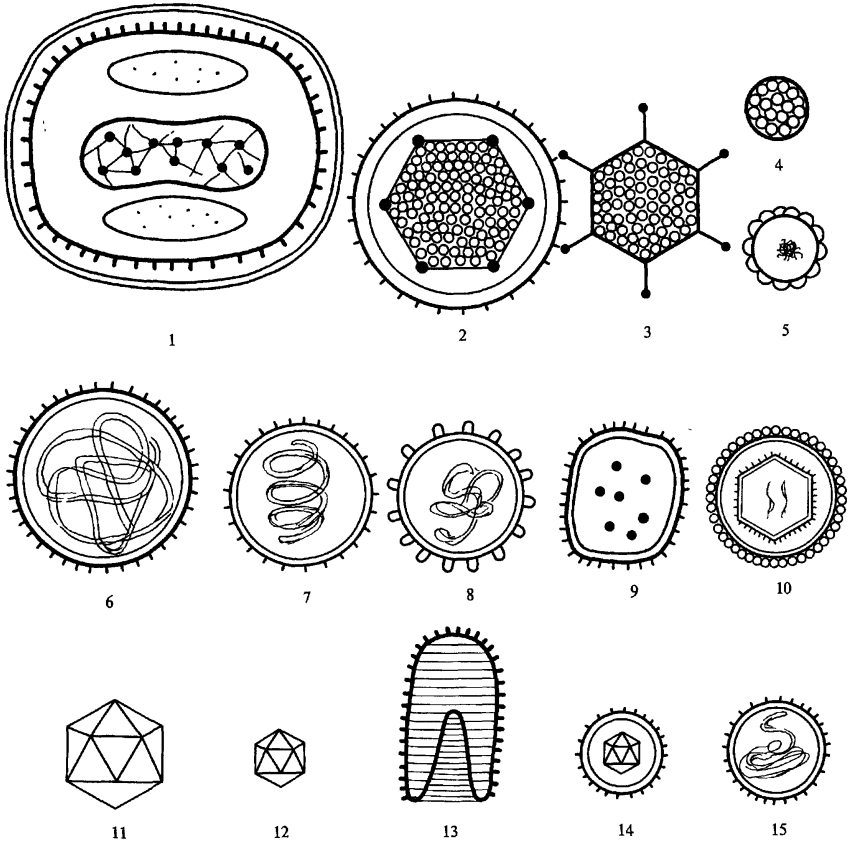


Рис.2.10. Формы вирионов.

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

Таблица 2.1. **Классификация и некоторые свойства основных вирусов**

Семейство вирусов	Наличие суперкапсида	Размер вириона	Типовые представители
ДНК-содержащие вирусы			
Аденовирусы	–	70—90	Аденовирусы человека
Гепаднавирусы	+	45—50	Вирус гепатита В
Герпесвирусы	+	200	Вирусы простого герпеса, цитомегалии и др.
Паповавирусы	–	45—55	Вирусы папилломы, полиомы
Парвовирусы	–	18—26	Аденоассоциированный вирус
Поксвирусы	+	130—240	Вирусы осповакцины, натуральной оспы
РНК-содержащие вирусы			
Аренавирусы	+	50—300	Вирусы Ласса, Мачупо
Буньявирусы	+	90—100	Вирусы лихорадки с почечным синдромом
Калицивирусы	–	20—30	Калицивирусы человека
Коронавирусы	+	80—130	Коронавирусы человека
Ортомиксовирусы	+	80—120	Вирусы гриппа
Парамиксовирусы	+	150—300	Вирусы кори, паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный
Пикорнавирусы	–	20—30	Вирусы полиомиелита, ЕСНО, Коксаки, гепатита А
Рабдовирусы	+	70—175	Вирус бешенства
Реовирусы	–	60—80	Реовирусы, ротавирусы
Ретровирусы	+	80—100	Вирусы лейкоза человека, иммунодефицита человека
Тогавирусы	+	30—90	Вирусы Синдбис, лошадиных энцефалитов
Флавивирусы	+	30—90	Вирус клещевого и японского энцефалитов, денге, желтой лихорадки, краснухи

содержащих вирусов различают вирусы с положительным (плюс-нить РНК) геномом. Плюс-нить РНК этих вирусов выполняет наследственную функцию и функцию информационной РНК (иРНК). Имеются также РНК-содержащие вирусы с отрицательным (минус-нить РНК) геномом. Минус-нить РНК этих вирусов выполняет только наследственную функцию.

Геном вирусов способен включаться в состав генетического аппарата клетки в виде провируса, проявляя себя генетическим паразитом клетки. Нуклеиновые кислоты некоторых вирусов (ви-

русы герпеса и др.) могут находиться в цитоплазме инфицированных клеток, напоминая плазмиды.

Различают просто устроенные (например, вирус полиомиелита) и сложно устроенные (например, вирусы гриппа, кори) вирусы. У просто устроенных вирусов нуклеиновая кислота связана с белковой оболочкой, называемой капсидом (от лат. capsa — футляр). Капсид состоит из повторяющихся морфологических субъединиц — капсомеров. Нуклеиновая кислота и капсид, взаимодействуя друг с другом, образуют нуклеокапсид. У сложно устроенных вирусов капсид окружен дополнительной липопротеидной оболочкой — суперкапсидом (производное мембранных структур клетки-хозяина), имеющей «шипы». Для вирионов характерен спиральный, кубический и сложный тип симметрии капсида. Спиральный тип симметрии обусловлен винтообразной структурой нуклеокапсида, кубический тип симметрии — образованием изометрически полого тела из капсида, содержащего вирусную нуклеиновую кислоту.

Капсид и суперкапсид защищают вирионы от влияния окружающей среды, обусловливают избирательное взаимодействие (адсорбцию) с клетками, определяют антигенные и иммуногенные свойства вирионов. Внутренние структуры вирусов называются сердцевиной.

В вирусологии используют следующие таксономические категории: семейство (название оканчивается на viridae), подсемейство (название оканчивается на virinae), род (название оканчивается на virus).

Однако названия родов и особенно подсемейств сформулированы не для всех вирусов. Вид вируса биноминального названия, как у бактерий, не получил.

В основу классификации вирусов положены следующие категории:

- тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), ее структура, количество нитей (одна или две), особенности воспроизводства вирусного генома;
- размер и морфология вирионов, количество капсомеров и тип симметрии;
- наличие суперкапсида;
- чувствительность к эфиру и дезоксихолату;
- место размножения в клетке;
- антигенные свойства и пр.

Вирусы поражают позвоночных и беспозвоночных животных, а также растения и бактерии. Являясь основными возбудителями инфекционных заболеваний человека, вирусы также участвуют в процессах канцерогенеза, могут передаваться различными путями, в том числе через плаценту (вирус краснухи, цитомега-

ловирус и др.), поражая плод человека. Они могут приводить к постинфекционным осложнениям — развитию миокардитов, панкреатитов, иммунодефицитов и др.

Кроме обычных вирусов, известны и так называемые неканонические вирусы — прионы — белковые инфекционные частицы, являющиеся агентами белковой природы, имеющие вид фибрилл размером 10—20×100—200 нм. Прионы, по-видимому, являются одновременно индукторами и продуктами автономного гена человека или животного и вызывают у них энцефалопатии в условиях медленной вирусной инфекции (болезни Крейтцфельдта—Якоба, куру и др.).

Другими необычными агентами, близкими к вирусам, являются вироиды — небольшие молекулы кольцевой, суперспирализованной РНК, не содержащие белка, вызывающие заболевания у растений.

Глава 3

ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Физиология микроорганизмов изучает жизнедеятельность микробных клеток, процессы их питания, дыхания, роста, размножения, закономерности взаимодействия с окружающей средой.

Предметом изучения медицинской микробиологии является физиология патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способных вызывать заболевания человека. Выяснение физиологии этих микроорганизмов важно для постановки микробиологического диагноза, понимания патогенеза, проведения лечения и профилактики инфекционных заболеваний, регуляции взаимоотношений человека с окружающей средой и т.д.

3.1. Химический состав бактерий

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

Вода — основной компонент бактериальной клетки, составляющий около 80 % ее массы. Она находится в свободном или связанном состоянии со структурными элементами клетки. В спорах количество воды уменьшается до 18—20 %. Вода является растворителем для многих веществ, а также выполняет механическую роль в обеспечении тургора. При плазмолизе — потере клеткой воды в гипертоническом растворе — происходит отслоение протоплазмы от клеточной оболочки. Удаление воды из

клетки, высушивание приостанавливают процессы метаболизма. Большинство микроорганизмов хорошо переносят высушивание. При недостатке воды микроорганизмы не размножаются. Высушивание в вакууме из замороженного состояния (лиофилизация) прекращает размножение и способствует длительному сохранению микробных особей.

Белки (40—80 % сухой массы) определяют важнейшие биологические свойства бактерий и состоят обычно из сочетаний 20 аминокислот. В состав бактерий входит диаминопимелиновая кислота (ДАП), отсутствующая в клетках человека и животных. Бактерии содержат более 2000 различных белков, находящихся в структурных компонентах и участвующих в процессах метаболизма. Большая часть белков обладает ферментативной активностью. Белки бактериальной клетки обусловливают антигенность и иммуногенность, вирулентность, видовую принадлежность бактерий.

Нуклеиновые кислоты бактерий выполняют функции, аналогичные нуклеиновым кислотам эукариотических клеток: молекула ДНК в виде хромосомы отвечает за наследственность, рибонуклеиновые кислоты (информационная, или матричная, транспортная и рибосомная) участвуют в биосинтезе белка.

Бактерии можно характеризовать (таксономически) по содержанию суммы гуанина и цитозина (ГЦ) в молярных процентах (М%) от общего количества оснований ДНК. Более точной характеристикой микроорганизмов является гибридизация их ДНК. Основа метода гибридизации ДНК — способность денатурированной (однонитчатой) ДНК ренатурироваться, т.е. соединяться с комплементарной нитью ДНК и образовывать двухцепочечную молекулу ДНК.

Углеводы бактерий представлены простыми веществами (моно- и дисахариды) и комплексными соединениями. Полисахариды часто входят в состав капсул. Некоторые внутриклеточные полисахариды (крахмал, гликоген и др.) являются запасными питательными веществами.

Липиды в основном входят в состав цитоплазматической мембраны и ее производных, а также клеточной стенки бактерий, например наружной мембраны, где, кроме биомолекулярного слоя липидов, имеется ЛПС. Липиды могут выполнять в цитоплазме роль запасных питательных веществ. Липиды бактерий представлены фосфолипидами, жирными кислотами и глицеридами. Наибольшее количество липидов (до 40 %) содержат микобактерии туберкулеза.

Минеральные вещества бактерий обнаруживают в золе после сжигания клеток. В большом количестве выявляются фосфор, калий, натрий, сера, железо, кальций, магний, а также микроэлементы (цинк, медь, кобальт, барий, марганец и др.).

Они участвуют в регуляции осмотического давления, pH среды, окислительно-восстановительного потенциала, активируют ферменты, входят в состав ферментов, витаминов и структурных компонентов микробной клетки.

3.2. Питание бактерий

Особенности питания бактериальной клетки состоят в поступлении питательных субстратов внутрь через всю ее поверхность, а также в высокой скорости процессов метаболизма и адаптации к меняющимся условиям окружающей среды.

Типы питания. Широкому распространению бактерий способствует разнообразие типов питания. Микроорганизмы нуждаются в углеводе, азоте, сере, фосфоре, калии и других элементах. В зависимости от источников углерода для питания бактерии делятся на аутотрофы (от греч. autos — сам, trophe — пища), использующие для построения своих клеток диоксид углерода CO_2 и другие неорганические соединения, и гетеротрофы (от греч. heteros — другой, trophe — пища), питающиеся за счет готовых органических соединений. Аутотрофными бактериями являются нитрифицирующие бактерии, находящиеся в почве; серобактерии, обитающие в воде с сероводородом; железобактерии, живущие в воде с закисным железом, и др.

Гетеротрофы, утилизирующие органические остатки отмерших организмов в окружающей среде, называются сапрофитами. Гетеротрофы, вызывающие заболевания у человека или животных, относят к патогенным и условно-патогенным. Среди патогенных микроорганизмов встречаются облигатные и факультативные паразиты (от греч. parasitos — нахлебник). Облигатные паразиты способны существовать только внутри клетки, например риккетсии, вирусы и некоторые простейшие.

В зависимости от окисляемого субстрата, называемого донором электронов или водорода, микроорганизмы делят на две группы. Микроорганизмы, использующие в качестве доноров водорода неорганические соединения, называют литотрофными (от греч. lithos — камень), а микроорганизмы, использующие в качестве доноров водорода органические соединения, — органотрофами.

Учитывая источник энергии, среди бактерий различают фототрофы, т. е. фотосинтезирующие (например, сине-зеленые водоросли, использующие энергию света), и хемотрофы, нуждающиеся в химических источниках энергии.

Факторы роста. Микроорганизмам для роста на питательных средах необходимы определенные дополнительные компоненты, которые получили название факторов роста. Факторы роста —

необходимые для микроорганизмов соединения, которые они сами синтезировать не могут, поэтому их необходимо добавлять в питательные среды. Среди факторов роста различают: аминокислоты, необходимые для построения белков; пурины и пиримидины, которые требуются для образования нуклеиновых кислот; витамины, входящие в состав некоторых ферментов. Для обозначения отношения микроорганизмов к факторам роста используют термины «ауксотрофы» и «прототрофы». Ауксотрофы нуждаются в одном или нескольких факторах роста, прототрофы могут сами синтезировать необходимые для роста соединения. Они способны синтезировать компоненты из глюкозы и солей аммония.

Механизмы питания. Поступление различных веществ в бактериальную клетку зависит от величины и растворимости их молекул в липидах или воде, pH среды, концентрации веществ, различных факторов проницаемости мембран и др. Клеточная стенка пропускает небольшие молекулы и ионы, задерживая макромолекулы массой более 600 Д. Основным регулятором поступления веществ в клетку является цитоплазматическая мембрана. Условно можно выделить четыре механизма проникновения питательных веществ в бактериальную клетку: это простая диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт, транслокация групп.

Наиболее простой механизм поступления веществ в клетку — простая диффузия, при которой перемещение веществ происходит вследствие разницы их концентрации по обе стороны цитоплазматической мембраны. Вещества проходят через липидную часть цитоплазматической мембраны (органические молекулы, лекарственные препараты) и реже по заполненным водой каналам в цитоплазматической мембране. Пассивная диффузия осуществляется без затраты энергии.

Облегченная диффузия происходит также в результате разницы концентрации веществ по обе стороны цитоплазматической мембраны. Однако этот процесс осуществляется с помощью молекул-переносчиков, локализующихся в цитоплазматической мембране и обладающих специфичностью. Каждый переносчик транспортирует через мембрану соответствующее вещество или передает другому компоненту цитоплазматической мембраны — собственно переносчику. Белками-переносчиками могут быть пермеазы, место синтеза которых — цитоплазматическая мембрана. Облегченная диффузия протекает без затраты энергии, вещества перемещаются от более высокой концентрации к более низкой.

Активный транспорт происходит с помощью пермеаз и направлен на перенос веществ от меньшей концентрации в сторону большей, т.е. как бы против течения, поэтому данный про-

цесс сопровождается затратой метаболической энергии (АТФ), образующейся в результате окислительно-восстановительных реакций в клетке.

Перенос (транслокация) групп сходен с активным транспортом, отличаясь тем, что переносимая молекула видоизменяется в процессе переноса, например фосфорилируется.

Выход веществ из клетки осуществляется за счет диффузии и при участии транспортных систем.

Ферменты бактерий. Ферменты распознают соответствующие им метаболиты (субстраты), вступают с ними во взаимодействие и ускоряют химические реакции. Ферменты являются белками, участвуют в процессах анаболизма (синтеза) и катаболизма (распада), т.е. метаболизма. Многие ферменты взаимосвязаны со структурами микробной клетки. Например, в цитоплазматической мембране имеются окислительно-восстановительные ферменты, участвующие в дыхании и делении клетки; ферменты, обеспечивающие питание клетки, и др. Окислительно-восстановительные ферменты цитоплазматической мембраны и ее производных обеспечивают энергией интенсивные процессы биосинтеза различных структур, в том числе клеточной стенки. Ферменты, связанные с делением и аутолизом клетки, обнаруживаются в клеточной стенке. Так называемые *эндоферменты* катализируют метаболизм, проходящий внутри клетки. *Экзоферменты* выделяются клеткой в окружающую среду, расщепляя макромолекулы питательных субстратов до простых соединений, усваиваемых клеткой в качестве источников энергии, углерода и др. Некоторые экзоферменты (пенициллиназа и др.) инактивируют антибиотики, выполняя защитную функцию.

Различают конститутивные и индуцибельные ферменты. К конститутивным ферментам относят ферменты, которые синтезируются клеткой непрерывно, вне зависимости от наличия субстратов в питательной среде. Индуцибельные (адаптивные) ферменты синтезируются бактериальной клеткой только при наличии в среде субстрата данного фермента. Например, β-галактозидаза кишечной палочкой на среде с глюкозой практически не образуется, но ее синтез резко увеличивается при выращивании на среде с лактозой или другим β-галактозидозом.

Некоторые ферменты (так называемые ферменты агрессии) разрушают ткань и клетки, обусловливая широкое распространение в инфицированной ткани микроорганизмов и их токсинов. К таким ферментам относят гиалуронидазу, коллагеназу, дезоксирибонуклеазу, нейраминидазу, лецитовителлазу и др. Так, гиалуронидаза стрептококков, расщепляя гиалуроновую кислоту соединительной ткани, способствует распространению стрептококков и их токсинов.

Известно более 2000 ферментов. Они объединены в шесть классов: оксидоредуктазы — окислительно-восстановительные ферменты (к ним относят дегидрогеназы, оксидазы и др.); трансферазы, переносящие отдельные радикалы и атомы от одних соединений к другим; гидролазы, ускоряющие реакции гидролиза, т.е. расщепления веществ на более простые с присоединением молекул воды (эстеразы, фосфатазы, глюкозидазы и др.); лиазы, отщепляющие от субстратов химические группы негидролитическим путем (карбоксилазы и др.); изомеразы, превращающие органические соединения в их изомеры (фосфогексоизомераза и др.); лигазы, или синтетазы, ускоряющие синтез сложных соединений из более простых (аспарагинсинтетаза, глютаминсинтетаза и др.).

Различия в ферментном составе используются для идентификации микроорганизмов, так как они определяют их различные биохимические свойства: сахаролитические (расщепление сахаров), протеолитические (разложение белков) и другие, выявляемые по конечным продуктам расщепления (образование щелочей, кислот, сероводорода, аммиака и др.).

Ферменты микроорганизмов используют в генетической инженерии (рестриктазы, лигазы и др.) для получения биологически активных соединений, уксусной, молочной, лимонной и других кислот, молочнокислых продуктов, в виноделии и других отраслях. Ферменты применяют в качестве биодобавок в стиральные порошки («Ока» и др.) для уничтожения загрязнений белковой природы.

3.3. Дыхание бактерий

Дыхание, или биологическое окисление, основано на окислительно-восстановительных реакциях, идущих с образованием АТФ-универсального аккумулятора химической энергии. Энергия необходима микробной клетке для ее жизнедеятельности. При дыхании происходят процессы окисления и восстановления: окисление — отдача донорами (молекулами или атомами) водорода или электронов; восстановление — присоединение водорода или электронов к акцептору. Акцептором водорода или электронов может быть молекулярный кислород (такое дыхание называется аэробным) или нитрат, сульфат, фумарат (такое дыхание называется анаэробным — нитратным, сульфатным, фумаратным). Анаэробиоз (от греч. aer — воздух + bios — жизнь) — жизнедеятельность, протекающая при отсутствии свободного кислорода. Если донорами и акцепторами водорода являются органические соединения, то такой процесс называется брожением. При брожении происходит ферментативное расщеп-

ление органических соединений, преимущественно углеводов, в анаэробных условиях. С учетом конечного продукта расщепления углеводов различают спиртовое, молочнокислое, уксуснокислое и другие виды брожения.

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на три основные группы: облигатные, т.е. обязательные, аэробы, облигатные анаэробы и факультативные анаэробы. Облигатные аэробы могут расти только при наличии кислорода. Облигатные анаэробы (клостридии ботулизма, газовой гангрены, столбняка, бактероиды и др.) растут только на среде без кислорода, который для них токсичен. При наличии кислорода бактерии образуют перекисные радикалы кислорода, в том числе перекись водорода и супероксид-анион кислорода, токсичные для облигатных анаробных бактерий, поскольку они не образуют соответствующие инактивирующие ферменты. Аэробные бактерии инактивируют перекись водорода и супероксид-анион соответствующими ферментами (каталазой, пероксидазой и супероксиддисмутазой). Факультативные анаэробы могут расти как при наличии, так и при отсутствии кислорода, поскольку они способны переключаться с дыхания в присутствии молекулярного кислорода на брожение в его отсутствие. Факультативные анаэробы способны осуществлять анаэробное дыхание, называемое нитратным: нитрат, являющийся акцептором водорода, восстанавливается до молекулярного азота и аммиака.

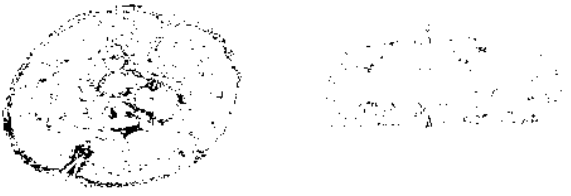
Среди облигатных анаэробов различают аэротолерантные бактерии, которые сохраняются при наличии молекулярного кислорода, но не используют его.

Для выращивания анаэробов в бактериологических лабораториях применяют анаэростаты — специальные емкости, в которых воздух заменяется смесью газов, не содержащих кислорода. Воздух можно удалять из питательных сред путем кипячения, с помощью химических адсорбентов кислорода, помещаемых в анаэростаты или другие емкости с посевами.

3.4. Рост и размножение бактерий

Жизнедеятельность бактерий характеризуется ростом — формированием структурно-функциональных компонентов клетки и увеличением самой бактериальной клетки, а также размножением — самовоспроизведением, приводящим к увеличению количества бактериальных клеток в популяции.

Бактерии размножаются путем бинарного деления пополам, реже путем почкования. Актиномицеты, как и грибы, могут размножаться спорами. Актиномицеты, являясь ветвящимися бак-



а б

Рис.3.1. Ультратонкие срезы делящихся бактерий.

а — врастание перегородки деления у стафилококка, *б* — образование перетяжки у кишечной палочки (указано стрелками). Электронограмма.

териями, размножаются путем фрагментации нитевидных клеток. Грамположительные бактерии делятся путем арастания синтезирующихся перегородок деления внутрь клетки, а грамотрицательные — путем перетяжки, в результате образования гантелевидных фигур, из которых образуются две одинаковые клетки (рис. 3.1; см. рис. 2.2).

Делению клеток предшествует репликация бактериальной хромосомы по полуконсервативному типу (двуспиральная цепь ДНК раскрывается и каждая нить достраивается комплементарной нитью), приводящая к удвоению молекул ДНК бактериального ядра - нуклеоида. Репликация хромосомной ДНК осуществляется от начальной точки ori (от англ. origin - начало). Хромосома бактериальной клетки связана в области ori с цитоплазматической мембраной. Репликация ДНК катализируется ДНК-полимеразами. Сначала происходит раскручивание (деспирализация) двойной цепи ДНК, в результате чего образуется репликативная вилка (разветвленные цепи); одна из цепей, достраиваясь, связывает нуклеотиды от 5- к 3'-концу, другая — достраивается посегментно.

Репликация ДНК происходит в три этапа: инициация, элонгация, или рост цепи, и терминация. Образовавшиеся в результате репликации две хромосомы расходятся, чему способствует увеличение размеров растущей клетки: прикрепленные к цитоплазматической мембране или ее производным (например, мезосомам) хромосомы по мере увеличения объема клетки удаляются друг от друга. Окончательное их обособление завершается образованием перетяжки или перегородки деления. Клетки с перегородкой деления расходятся в результате действия аутолитических ферментов, разрушающих сердцевину перегородки деления. Аутолиз при этом может проходить неравномерно: делящиеся клетки в одном участке остаются связанными частью кле-

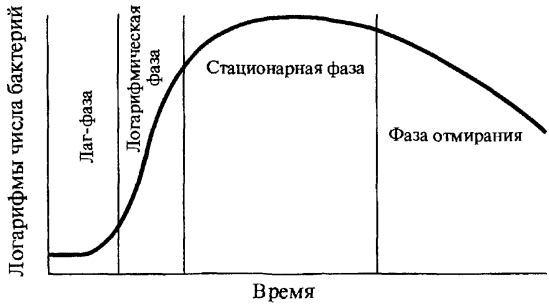


Рис.3.2. Фазы размножения бактерий.

точной стенки в области перегородки деления. Такие клетки располагаются под углом друг к другу, что характерно для дифтерийных коринебактерий.

Размножение бактерий в жидкой питательной среде. Бактерии, засеянные в определенный, не изменяющийся объем питательной среды, размножаясь, потребляют питательные элементы, что приводит в дальнейшем к истощению питательной среды и прекращению роста бактерий. Культивирование бактерий в такой системе называют периодическим культивированием, а культуру — периодической. Если же условия культивирования поддерживаются путем непрерывной подачи свежей питательной среды и оттока такого же объема культуральной жидкости, то такое культивирование называется непрерывным, а культура — непрерывной.

При выращивании бактерий на жидкой питательной среде наблюдается придонный, диффузный или поверхностный (в виде пленки) рост культуры. Рост периодической культуры бактерий, выращиваемых на жидкой питательной среде, подразделяют на несколько фаз, или периодов:

- ▲ лаг-фаза;
- ▲ фаза логарифмического роста;
- ▲ фаза стационарного роста, или максимальной концентрации бактерий;
- ▲ фаза гибели бактерий.

Эти фазы можно изобразить графически в виде отрезков кривой размножения бактерий, отражающей зависимость логарифма числа живых клеток от времени их культивирования (рис. 3.2). Лаг-фаза (от англ. lag — запаздывание) — период между посевом бактерий и началом размножения. Продолжительность лаг-фазы в среднем 4—5 ч. Бактерии при этом увеличиваются в размерах и готовятся к делению; нарастает количество нуклеиновых кислот, белка и других компонентов. Фаза логарифми-

ческого (экспоненциального) роста является периодом интенсивного деления бактерий. Продолжительность ее около 5—6 ч. При оптимальных условиях роста бактерии могут делиться каждые 20—40 мин. Во время этой фазы бактерии наиболее ранимы, что объясняется высокой чувствительностью компонентов метаболизма интенсивно растущей клетки к ингибиторам синтеза белка, нуклеиновых кислот и др. Затем наступает фаза стационарного роста, при которой количество жизнеспособных клеток остается без изменений, составляя максимальный уровень (М-концентрация). Ее продолжительность выражается в часах и колеблется в зависимости от вида бактерий, их особенностей и культивирования. Завершает процесс роста бактерий фаза гибели, характеризующаяся отмиранием бактерий в условиях истощения источников питательной среды и накопления в ней продуктов метаболизма бактерий. Продолжительность ее колеблется от 10 ч до нескольких недель. Интенсивность роста и размножения бактерий зависит от многих факторов, в том числе оптимального состава питательной среды, окислительно-восстановительного потенциала, pH, температуры и др.

Размножение бактерий на плотной питательной среде. Бактерии, растущие на плотных питательных средах, образуют изолированные колонии округлой формы с ровными или неровными краями (S- и R-формы; см. главу 5), различной консистенции и цвета, зависящего от пигмента бактерий.

Пигменты, растворимые в воде, диффундируют в питательную среду и окрашивают ее, например синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa) окрашивает среду в синий цвет. Другая группа пигментов нерастворима в воде, но растворима в органических растворителях. Так, колонии «чудесной палочки» имеют кроваво-красный пигмент, растворимый в спирте. И, наконец, существуют пигменты, не растворимые ни в воде, ни в органических соединениях.

Наиболее распространены среди микроорганизмов такие пигменты, как каротины, ксантофиллы и меланины. Меланины являются нерастворимыми пигментами черного, коричневого или красного цвета, синтезирующимися из фенольных соединений. Меланины наряду с каталазой, супероксиддисмутазой и пероксидазами защищают микроорганизмы от воздействия токсичных перекисных радикалов кислорода. Многие пигменты обладают антимикробным, антибиотикоподобным действием.

Вид, форма, цвет и другие особенности колоний на плотной питательной среде могут учитываться при идентификации бактерий, а также отборе колоний для получения чистых культур.

В промышленных условиях при получении биомассы микроор-

ганизмов с целью приготовления антибиотиков, вакцин, диагностических препаратов, эубиотиков культивирование бактерий и грибов осуществляют в ферментерах при строгом соблюдении оптимальных параметров для роста и размножения культур (см. главу 6).

3.5. Взаимодействие вируса с клеткой

Известны три типа взаимодействия вируса с клеткой:

- продуктивный тип, завершающийся образованием вирусного потомства;
- абортивный тип, не завершающийся образованием новых вирусных частиц, поскольку инфекционный процесс прерывается на одном из этапов;
- интегративный тип, или вирогения, характеризующийся встраиванием вирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина.

3.5.1. Продуктивный тип взаимодействия (репродукция вирусов)

Репродукция вирусов (от англ. reproduce — воспроизводить) осуществляется в несколько стадий, последовательно сменяющих друг друга:

- адсорбция вируса на клетке;
- проникновение вируса в клетку;
- «раздевание» вируса;
- биосинтез вирусных компонентов в клетке;
- формирование вирусов;
- выход вирусов из клетки (рис. 3.3).

Адсорбция. Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции, т. е. прикрепления вирусов к поверхности клетки. Это высокоспецифический процесс. Вирус адсорбируется на определенных участках клеточной мембраны — так называемых рецепторах. Клеточные рецепторы могут иметь разную химическую природу, представляя собой белки, углеводные компоненты белков и липидов, липиды. Число специфических рецепторов на поверхности одной клетки колеблется от 10^4 до 10^5. Следовательно, на клетке могут адсорбироваться десятки и даже сотни вирусных частиц.

Поверхностные структуры вируса, «узнающие» специфические клеточные рецепторы и взаимодействующие с ними, называются прикрепительными белками. Обычно эту функцию выполняет один из поверхностных белков капсида или суперкапсида. Соответствие (комплементарность) клеточных рецепторов вирусным

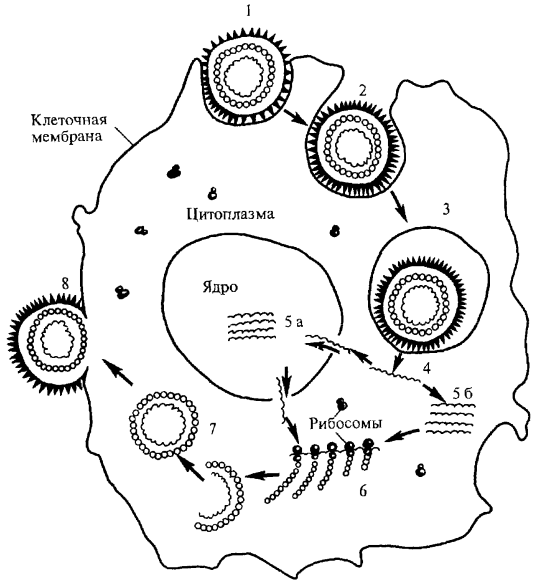


Рис.3.3. Стадии репродукции вирусов (схема).

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

прикрепительным белкам имеет значение для возникновения инфекционного процесса в клетке. Способность вирусов избирательно поражать определенные клетки органов и тканей организма называют тропизмом вирусов (от греч. tropos — направление).

Проникновение в клетку. Существует два способа проникновения вирусов животных в клетку: виропексис и слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. При виропексисе после адсорбции вирусов происходят инвагинация (впячивание) участка клеточной мембраны и образование внутриклеточной вакуоли, которая содержит вирусную частицу. Вакуоль с вирусом может транспортироваться в любом направлении в разные участки цитоплазмы или ядро клетки. Процесс слияния осуществляется одним из поверхностных вирусных белков капсидной или суперкапсидной оболочки. По-видимому, оба механизма проникновения вируса в клетку не исключают, а дополняют друг друга.

«Раздевание». Процесс «раздевания» заключается в удалении защитных вирусных оболочек и освобождении внутреннего компонента вируса, способного вызвать инфекционный процесс. «Раздевание» вирусов происходит постепенно, в несколько эта-

пов, в определенных участках цитоплазмы или ядра клетки, для чего клетка использует набор специальных ферментов. В случае проникновения вируса путем слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной процесс проникновения вируса в клетку сочетается с первым этапом его «раздевания». Конечными продуктами «раздевания» являются сердцевина, нуклеокапсид или нуклеиновая кислота вируса.

Биосинтез компонентов вируса. Проникшая в клетку вирусная нуклеиновая кислота несет генетическую информацию, которая успешно конкурирует с генетической информацией клетки. Она дезорганизует работу клеточных систем, подавляет собственный метаболизм клетки и заставляет ее синтезировать новые вирусные белки и нуклеиновые кислоты, идущие на построение вирусного потомства.

Реализация генетической информации вируса осуществляется в соответствии с хорошо известными из биологии процессами транскрипции (от лат. transcriptio — переписывание, т. е. синтез информационных РНК — иРНК, комплементарных матричным ДНК или РНК), трансляции (от лат. translatio — передача, т. е. синтез белков на рибосомах клетки с участием иРНК) и репликации (от лат. replicatio — повторение, т. е. синтез молекул нуклеиновой кислоты, гомологичных геному). Поскольку генетический аппарат вирусов достаточно разнообразен, то передача наследственной информации в отношении синтеза иРНК различна. Основные схемы реализации вирусной генетической информации могут быть представлены следующим образом:

- для ДНК-содержащих вирусов: ДНК вируса → иРНК → белок вируса;
- для РНК-содержащих минус-нитевых вирусов: РНК вируса → иРНК → белок вируса;
- для РНК-содержащих плюс-нитевых вирусов: РНК вируса → белок вируса;
- для РНК-содержащих ретровирусов: РНК вируса → комплементарная ДНК → иРНК → белок вируса.

Для синтеза иРНК одни вирусы используют клеточные ферменты, другие — собственный набор ферментов (полимераз).

Вирусная нуклеиновая кислота кодирует синтез двух классов белков: неструктурных белков-ферментов, которые обслуживают процесс репродукции вирусов на разных его этапах, и структурных белков, которые войдут в состав вирусных частиц потомства.

Синтез компонентов вируса (белков и нуклеиновых кислот) разобщен во времени и пространстве, т. е. протекает в разных структурах ядра и цитоплазмы клетки. Вот почему этот уникаль-

ный способ размножения вирусов называется дисъюнктивным (от лат. disjunctus — разобщенный).

Формирование (сборка) вирусов. Синтезированные вирусные нуклеиновые кислоты и белки обладают способностью специфически «узнавать» друг друга и при достаточной их концентрации самопроизвольно соединяются в результате гидрофобных, солевых и водородных связей.

Существуют следующие общие принципы сборки вирусов, имеющих разную структуру:

- формирование вирусов является многоступенчатым процессом с образованием промежуточных форм;
- сборка просто устроенных вирусов заключается во взаимодействии молекул вирусных нуклеиновых кислот с капсидными белками и образовании нуклеокапсидов (например, вирусы полиомиелита). У сложно устроенных вирусов сначала формируются нуклеокапсиды, с которыми взаимодействуют белки суперкапсидных оболочек (например, вирусы гриппа);
- формирование вирусов происходит не во внутриклеточной жидкости, а на ядерных или цитоплазматических мембранах клетки;
- сложно организованные вирусы в процессе формирования включают в свой состав компоненты клетки-хозяина (липиды, углеводы).

Выход вирусов из клетки. Различают два основных типа выхода вирусного потомства из клетки. Первый тип — взрывной — характеризуется одновременным выходом большого количества вирусов. При этом клетка быстро погибает. Такой способ выхода характерен для вирусов, не имеющих суперкапсидной оболочки. Второй тип — почкование. Он присущ вирусам, имеющим суперкапсидную оболочку. На заключительном этапе сборки нуклеокапсиды сложно устроенных вирусов фиксируются на клеточной плазматической мембране, модифицированной вирусными белками, и постепенно выпячивают ее. В результате выпячивания образуется «почка», содержащая нуклеокапсид. Затем «почка» отделяется от клетки. Таким образом, внешняя оболочка этих вирусов формируется в процессе их выхода из клетки. При таком механизме клетка может продолжительное время продуцировать вирус, сохраняя в той или иной мере свои основные функции.

Время, необходимое для осуществления полного цикла репродукции вирусов, варьирует от 5—6 ч (вирусы гриппа, натуральной оспы и др.) до нескольких суток (вирусы кори, аденовирусы и др.). Образовавшиеся вирусы способны инфицировать новые клетки и проходить в них указанный выше цикл репродукции.

3.5.2. Интегративный тип взаимодействия (вирогения)

Интегративный тип взаимодействия (вирогения) характеризуется встраиванием (интеграцией) нуклеиновой кислоты вируса в хромосому клетки. При этом вирусный геном реплицируется и функционирует как составная часть клеточного генома.

Интеграция вирусного генетического материала с ДНК клетки характерна для определенных групп вирусов: бактериофагов, опухолеродных (онкогенных) вирусов, некоторых инфекционных вирусов (вирус гепатита В, аденовирус, ВИЧ). Для интеграции с хромосомой клетки необходима кольцевая форма двунитчатой вирусной ДНК. У ДНК-содержащих вирусов (вирус гепатита В) их ДНК обладает свойством встраиваться в геном клетки при участии ряда ферментов. У некоторых РНК-содержащих вирусов (ВИЧ, онкогенные вирусы) процесс интеграции более сложный и является обязательным в цикле их репродукции. У этих вирусов сначала на матрице РНК с помощью вирусспецифического фермента обратной транскриптазы (ревертазы) синтезируется ДНК-копия (кДНК), которая затем встраивается в ДНК клетки. ДНК вируса, находящаяся в составе хромосомы клетки, называется ДНК-провирусом. При делении клетки, сохраняющей свои нормальные функции, ДНК-провирус переходит в геном дочерних клеток, т.е. состояние вирогении наследуется.

ДНК-провирус несет дополнительную генетическую информацию, в результате чего клетки приобретают ряд новых свойств. Так, интеграция может явиться причиной возникновения ряда аутоиммунных и хронических заболеваний, разнообразных опухолей. Под воздействием ряда физических и химических факторов ДНК-провирус может исключаться из клеточной хромосомы и переходить в автономное состояние, что ведет к репродукции вируса.

3.6. Культивирование и индикация вирусов

Культивирование вирусов человека и животных проводят с целью лабораторной диагностики вирусных инфекций, для изучения вопросов патогенеза и иммунитета, получения диагностических и вакцинных препаратов, применяют в научно-исследовательской работе. Поскольку вирусы являются абсолютными паразитами, их культивируют или на уровне организма, или на уровне живых клеток, выращиваемых вне организма в искусственных условиях. В качестве биологических моделей для культивирования используют лабораторных животных, развивающиеся куриные эмбрионы и культуры клеток.

Лабораторные животные (белые мыши, хлопковые крысы, кролики, хомяки, обезьяны и др.) в начальный период развития вирусологии были единственной экспериментальной биологической моделью, которую использовали для размножения и изучения свойств вирусов. На основании развития типичных признаков заболевания и патоморфологических изменений органов животных можно судить о репродукции вирусов, т. е. проводить индикацию вирусов. В настоящее время применение этой модели для диагностики ограничено из-за невосприимчивости животных ко многим вирусам человека.

Куриные эмбрионы предложены в качестве экспериментальной модели для культивирования вирусов в середине 30-х годов Ф. Бернетом. К достоинствам модели относятся возможность накопления вирусов в больших количествах, стерильность объекта, отсутствие скрытых вирусных инфекций, простота техники работы. Для культивирования вирусов исследуемый материал вводят в различные полости и ткани куриного зародыша.

Индикацию вирусов осуществляют по характеру специфических поражений оболочек и тела эмбриона, а также феномену гемагглютинации — склеиванию эритроцитов. Явление гемагглютинации впервые было обнаружено в 1941 г. при культивировании в куриных эмбрионах вирусов гриппа. Позднее было установлено, что гемагглютинирующими свойствами обладают многие вирусы. На основе этого феномена была разработана техника реакции гемагглютинации (РГА) вне организма (in vitro), которая широко применяется для лабораторной диагностики вирусных инфекций. Куриные эмбрионы не являются универсальной биологической моделью для вирусов. Почти неограниченные возможности появились у вирусологов после открытия метода выращивания культур клеток.

Метод культур клеток — выращивание различных клеток и тканей вне организма на искусственных питательных средах — разработан в 50-х годах Дж. Эндерсом и сотр. Подавляющее большинство вирусов способно размножаться на культурах клеток. Для приготовления культур клеток используют самые разнообразные ткани человека, животных и птиц. Большое распространение получили культуры клеток из эмбриональных и опухолевых (злокачественно перерожденных) тканей, обладающих по сравнению с нормальной тканью взрослого организма более активной способностью к росту и размножению.

В зависимости от техники приготовления и культивирования различают три основных типа культур клеток и тканей: однослойные культуры клеток; культуры суспензированных клеток; органные культуры.

Наибольшее практическое применение получили однослойные культуры, растущие на поверхности стекла лабораторной посу-

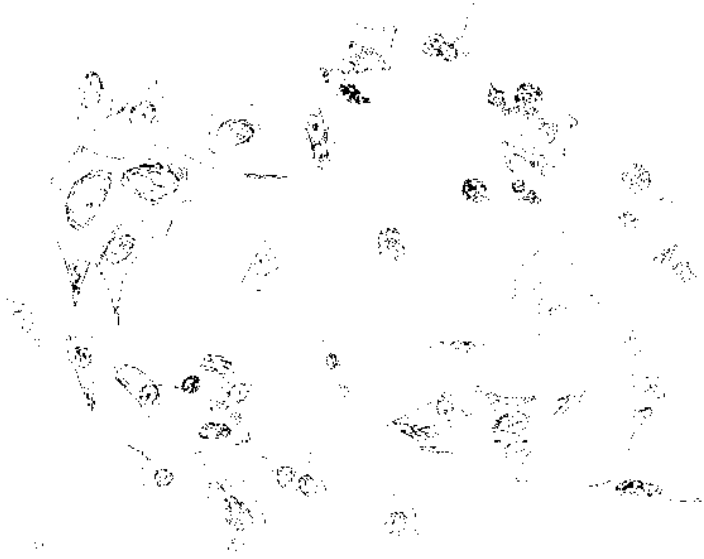


Рис. 3.4. Отслоенная культура клеток:
а — поврежденная; б — жизнеспособная (ПЭФ)

ды в виде монослоя клеток (рис.3.4, а). Однослойная культура клеток в зависимости от числа жизнеспособных фибробластов в лунке очередь подразделяется на первичные, или первично-трансплантированные (способные размножаться в лунках), перевиваемые.

или стабильные (способны перевиваться в лабораторных условиях в течение неопределенно длительного срока), и полуперевиваемые (способны размножаться в течение 40—50 пассажей). Культуры суспензированных клеток растут и размножаются во взвешенном состоянии при постоянном интенсивном перемешивании среды. Они могут быть использованы для накопления большого количества вирусов. Некоторые вирусы лучше размножаются в органных культурах, которые представляют собой кусочки органов животного или человека, выращиваемых вне организма и сохраняющих свойственную данному органу структуру. В зависимости от свойств вируса подбирают наиболее чувствительную к данному вирусу культуру клеток, на которой возможна его репродукция.

О размножении вирусов в культуре клеток свидетельствуют следующие признаки:

- ▲ цитопатический эффект;
- ▲ образование в клетках включений;
- ▲ образование бляшек;
- ▲ феномен гемадсорбции;
- ▲ «цветная» реакция.

Цитопатический эффект (ЦПЭ) — видимые под микроскопом морфологические изменения клеток вплоть до их гибели, возникающие в результате повреждающего действия вирусов (рис. 3.4, б). Характер ЦПЭ, вызванного разными вирусами, неоди-

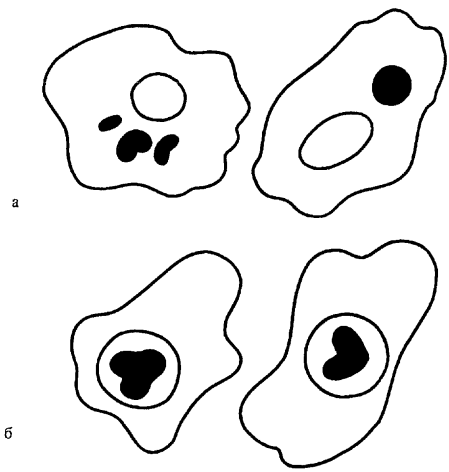


Рис.3.5. Типы вирусных включений.
а — цитоплазматические; б — ядерные.

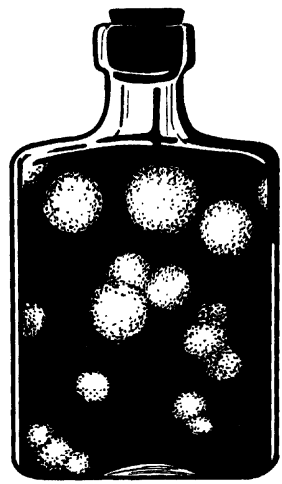


Рис.3.6. Бляшки вирусов в культуре клеток.

наков. Включения представляют собой скопления вирусных частиц, вирусных белков или клеточного материала, которые можно обнаружить в ядре или цитоплазме клеток при специальных методах окраски (рис. 3.5). Бляшки, или «негативные колонии» вирусов, — участки разрушенных вирусами клеток; их можно обнаружить при культивировании вирусов на однослойных клеточных культурах, покрытых тонким слоем агара (рис. 3.6). Бляшки, образуемые разными вирусами, отличаются по величине, форме, времени появления, поэтому феномен бляшкообразования используют для дифференциации вирусов. Реакция гемадсорбции — способность клеточных культур, зараженных вирусом, адсорбировать на своей поверхности эритроциты. Механизмы реакций гемадсорбции и гемагглютинации сходны. Многие вирусы обладают гемадсорбирующими свойствами. «Цветная» реакция основана на разнице в цвете индикатора питательной среды, используемой для культур клеток. При росте клеток, не пораженных вирусом, накапливаются продукты метаболизма, что приводит к изменению цвета индикатора питательной среды. При репродукции вирусов в культуре нарушается нормальный метаболизм клеток и среда сохраняет первоначальный цвет.

3.7. Бактериофаги

Бактериофаги (от «бактерия» и греч. phagos — пожиратель) — вирусы бактерий, обладающие способностью специфически проникать в бактериальные клетки, репродуцироваться в них и вызывать их растворение (лизис).

История открытия бактериофагов связана с именем канадского исследователя Ф. д'Эрелля (1917), который обнаружил эффект лизиса бактерий, выделенных из испражнений больного дизентерией. Такие явления наблюдали и другие микробиологи [Гамалея Н. Ф., 1898; Туорт Ф., 1915], но лишь Ф. д'Эрелль, предположив, что имеет дело с вирусом, выделил этот «литический фактор» с помощью бактериальных фильтров и назвал его бактериофагом.

В дальнейшем выяснилось, что бактериофаги широко распространены в природе. Их обнаружили в воде, почве, пищевых продуктах, различных выделениях из организма людей и животных, т.е. там, где встречаются бактерии. В настоящее время эти вирусы выявлены у большинства бактерий, как болезнетворных, так и неболезнетворных, а также ряда других микроорганизмов (например, грибов). Поэтому в широком смысле их стали называть просто фагами.

Фаги различаются по форме, структурной организации, типу

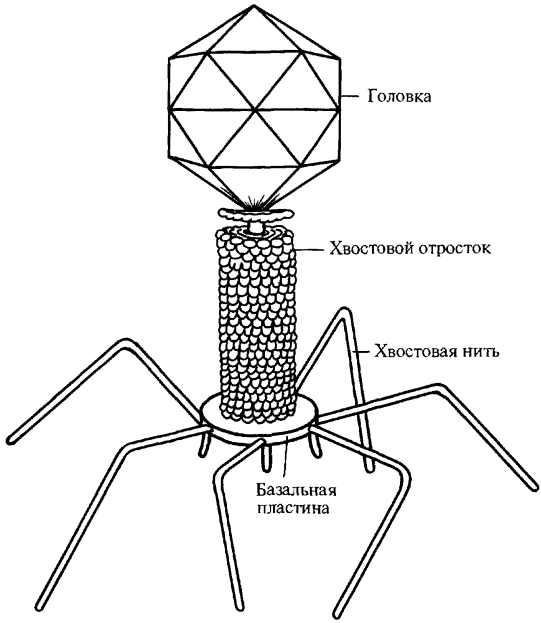


Рис.3.7. Бактериофаг (схема строения).

нуклеиновой кислоты и характеру взаимодействия с микробной клеткой.

Морфология. Большинство фагов под электронным микроскопом имеют форму головастика или сперматозоида, некоторые — кубическую и нитевидную формы. Размеры фагов колеблются от 20 до 800 нм у нитевидных фагов.

Наиболее полно изучены крупные бактериофаги, имеющие форму сперматозоида. Они состоят из вытянутой икосаэдрической головки размером 65—100 нм и хвостового отростка длиной более 100 нм (рис. 3.7). Внутри хвостового отростка имеется полый цилиндрический стержень, сообщающийся отверстием с головкой, снаружи — чехол, способный к сокращению наподобие мышцы. Хвостовой отросток заканчивается шестиугольной базальной пластинкой с короткими шипами, от которых отходят нитевидные структуры — фибриллы.

Существуют также фаги, имеющие длинный отросток, чехол которого не способен сокращаться, фаги с короткими отростками, аналогами отростков, без отростка.

Химический состав. Фаги состоят из двух основных химических компонентов — нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) и белка. У фагов, имеющих форму сперматозоида, двунитчатая ДНК плотно упакована в виде спирали внутри головки.

Белки входят в состав оболочки (капсида), окружающей нукле-

иновую кислоту, и во все структурные элементы хвостового отростка. Структурные белки фага различаются по составу полипептидов и представлены в виде множества идентичных субъединиц, уложенных по спиральному или кубическому типу симметрии.

Кроме структурных белков, у некоторых фагов обнаружены внутренние (геномные) белки, связанные с нуклеиновой кислотой, и белки-ферменты (лизоцим, АТФ-аза), участвующие во взаимодействии фага с клеткой.

Резистентность. Фаги более устойчивы к действию химических и физических факторов, чем бактерии. Ряд дезинфицирующих веществ (фенол, этиловый спирт, эфир и хлороформ) не оказывают существенного влияния на фаги. Высокочувствительны фаги к формалину и кислотам. Инактивация большинства фагов наступает при температуре 65—70 °С. Длительное время они сохраняются при высушивании в запаянных ампулах, замораживании при температуре −185 °С в глицерине.

Взаимодействие фага с бактериальной клеткой. По механизму взаимодействия различают вирулентные и умеренные фаги. Вирулентные фаги, проникнув в бактериальную клетку, автономно репродуцируются в ней и вызывают лизис бактерий. Процесс взаимодействия вирулентного фага с бактерией протекает в виде нескольких стадий и весьма схож с процессом взаимодействия вирусов человека и животных с клеткой хозяина (см. 3.5.1). Однако для фагов, имеющих хвостовой отросток с сокращающимся чехлом, он имеет особенности. Эти фаги адсорбируются на поверхности бактериальной клетки с помощью фибрилл хвостового отростка. В результате активации фагового фермента АТФазы происходит сокращение чехла хвостового отростка и внедрение стержня в клетку. В процессе «прокалывания» клеточной стенки бактерии принимает участие фермент лизоцим, находящийся на конце хвостового отростка. Вслед за этим ДНК фага, содержащаяся в головке, проходит через полость хвостового стержня и активно впрыскивается в цитоплазму клетки. Остальные структурные элементы фага (капсид и отросток) остаются вне клетки.

После биосинтеза фаговых компонентов и их самосборки в бактериальной клетке накапливается до 200 новых фаговых частиц. Под действием фагового лизоцима и внутриклеточного осмотического давления происходит разрушение клеточной стенки, выход фагового потомства в окружающую среду и лизис бактерии. Один литический цикл (от момента адсорбции фагов до их выхода из клетки) продолжается 30—40 мин. Процесс бактериофагии проходит несколько циклов, пока не будут лизированы все чувствительные к данному фагу бактерии.

Взаимодействие фагов с бактериальной клеткой характеризуется определенной степенью специфичности. По специфичности действия различают поливалентные фаги, способные взаимо-

действовать с родственными видами бактерий, моновалентные фаги, взаимодействующие с бактериями определенного вида, и типовые фаги, взаимодействующие с отдельными вариантами (типами) данного вида бактерий.

Умеренные фаги лизируют не все клетки в популяции, с частью из них они вступают в симбиоз, в результате чего ДНК фага встраивается в хромосому бактерии. В таком случае геномом фага называют профаг. Профаг, ставший частью хромосомы клетки, при ее размножении реплицируется синхронно с геном бактерии, не вызывая ее лизиса, и передается по наследству от клетки к клетке неограниченному числу потомков. Биологическое явление симбиоза микробной клетки с умеренным фагом (профагом) называется лизогенией, а культура бактерий, содержащая профаг, получила название лизогенной. Это название (от греч. lysis — разложение, genea — происхождение) отражает способность профага самопроизвольно или под действием ряда физических и химических факторов исключаться из хромосомы клетки и переходить в цитоплазму, т. е. вести себя как вирулентный фаг, лизирующий бактерии.

Лизогенные культуры по своим основным свойствам не отличаются от исходных, но они невосприимчивы к повторному заражению гомологичным или близкородственным фагом и, кроме того, приобретают дополнительные свойства, которые находятся под контролем генов профага. Изменение свойств микроорганизмов под влиянием профага получило название фаговой конверсии. Последняя имеет место у многих видов микроорганизмов и касается различных их свойств: культуральных, биохимических, токсигенных, антигенных, чувствительности к антибиотикам и др. Кроме того, переходя из интегрированного состояния в вирулентную форму, умеренный фаг может захватить часть хромосомы клетки и при лизисе последней переносит эту часть хромосомы в другую клетку. Если микробная клетка станет лизогенной, она приобретает новые свойства (см. главу 5). Таким образом, умеренные фаги являются мощным фактором изменчивости микроорганизмов.

Умеренные фаги могут нанести вред микробиологическому производству. Так, если микроорганизмы, используемые в качестве продуцентов вакцин, антибиотиков и других биологических веществ, оказываются лизогенными, существует опасность перехода умеренного фага в вирулентную форму, что неминуемо приведет к лизису производственного штамма.

Практическое использование фагов. Применение фагов основано на их строгой специфичности действия. Фаги используют в диагностике инфекционных болезней:

- с помощью известных (диагностических) фагов проводят идентификацию выделенных культур микроорганизмов. Вслед-

ствие высокой специфичности фагов можно определить вид возбудителя или варианты (типы) внутри вида. Фаготипирование имеет большое эпидемиологическое значение, так как позволяет установить источник и пути распространения инфекции;

- с помощью тест-культуры можно определить неизвестный фаг в исследуемом материале, что указывает на присутствие в нем соответствующих возбудителей.

Фаги применяют для лечения и профилактики инфекционных болезней. Производят брюшнотифозный, дизентерийный, синегнойный, стафилококковый фаги и комбинированные препараты. Способы введения в организм: местно, энтерально или парентерально.

Умеренные фаги используют в генетической инженерии и биотехнологии в качестве векторов для получения рекомбинантных ДНК (см. главу 6).

Глава 4

ЭКОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Экология (от греч. oikos — дом, место обитания) микроорганизмов изучает их взаимоотношения друг с другом и с окружающей средой. Как известно, микроорганизмы обнаруживаются в почве, воде, воздухе, на растениях, в организме человека и животных.

4.1. Микрофлора почвы

Микрофлора почвы характеризуется большим разнообразием микроорганизмов, которые принимают участие в процессах почвообразования и самоочищения почвы, кругооборота в природе азота, углерода и других элементов. В почве обитают бактерии, грибы, лишайники (симбиоз грибов с цианобактериями) и простейшие.

На поверхности почвы микроорганизмов относительно мало, так как на них губительно действуют УФ-лучи, высушивание и т. д.

Наибольшее число микроорганизмов содержится в верхнем слое почвы толщиной до 10 см. По мере углубления в почву количество микроорганизмов уменьшается и на глубине 3—4 м они практически отсутствуют.

Состав микрофлоры почвы меняется в зависимости от типа и состояния почвы, состава растительности, температуры, влажности и т.д. Большинство микроорганизмов почвы способны развиваться при нейтральном pH, высокой относительной влажности, при температуре от 25 до 45 °С.

В почве живут бактерии, способные усваивать молекулярный азот (азотфиксирующие), относящиеся к родам Azotobacter, Azomonas, Mycobacterium и др. Азотфиксирующие разновидности цианобактерий, или сине-зеленых водорослей, применяют для повышения плодородия рисовых полей. Такие бактерии, как псевдомонады, активно участвуют в минерализации органических веществ, а также восстановлении нитратов до молекулярного азота. Кишечные бактерии (сем. Enterobacteriaceae) — кишечная палочка, возбудители брюшного тифа, сальмонеллезов, дизентерии — могут попадать в почву с фекалиями. Однако в почве отсутствуют условия для их размножения, и они постепенно отмирают. В чистых почвах кишечная палочка и протей встречаются редко; обнаружение их в значительных количествах является показателем загрязнения почвы фекалиями человека и животных и свидетельствует о ее санитарно-эпидемиологическом неблагополучии (возможность передачи возбудителей инфекционных заболеваний).

Почва служит местом обитания спорообразующих палочек родов Bacillus и Clostridium. Непатогенные бациллы (Bac. megatherium, Bac. subtilis и др.) наряду с псевдомонадами, протеем и некоторыми другими бактериями являются аммонифицирующими, составляя группу гнилостных бактерий, осуществляющих минерализацию белков. Патогенные палочки (возбудитель сибирской язвы, ботулизма, столбняка, газовой гангрены) способны длительно сохраняться в почве.

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

Микрофауна почвы представлена простейшими, количество которых колеблется от 500 до 500 000 на 1 г почвы. Питаясь бактериями и органическими остатками, простейшие вызывают изменения в составе органических веществ почвы.

4.2. Микрофлора воды

Микрофлора воды, являясь естественной средой обитания микроорганизмов, отражает микробный пейзаж почвы, так как микроорганизмы попадают в воду с частичками почвы. Вместе с тем в воде формируются определенные биоценозы с преобладанием микроорганизмов, адаптировавшихся к условиям местонахождения, т. е. физико-химическим условиям, освещенности, степени растворимости кислорода и диоксида углерода, содержания органических и минеральных веществ и т. д.

В водах пресных водоемов обнаруживаются палочковидные (псевдомонады, аэромонады и др.), кокковидные (микрококки) и извитые бактерии. Загрязнение воды органическими веществами сопровождается увеличением анаэробных и аэробных бактерий, а также грибов. Особенно много анаэробов в иле, на дне водоемов. Микрофлора воды выполняет роль активного фактора в процессе самоочищения ее от органических отходов, которые утилизируются микроорганизмами. Вместе с загрязненными ливневыми, талыми и сточными водами в озера и реки попадают представители нормальной микрофлоры человека и животных (кишечная палочка, цитробактер, энтеробактер, энтерококки, клостридии) и возбудители кишечных инфекций — брюшного тифа, паратифов, дизентерии, холеры, лептоспироза, энтеровирусных инфекций и др. Поэтому вода является фактором передачи возбудителей многих инфекционных заболеваний. Некоторые возбудители могут даже размножаться в воде (холерный вибрион, легионеллы).

Вода артезианских скважин практически не содержит микроорганизмов, обычно задерживающихся более верхними слоями почвы. Микрофлора воды океанов и морей также содержит различные микроорганизмы, в том числе светящиеся и галофильные (солелюбивые), например галофильные вибрионы, поражающие моллюски и некоторые виды рыбы, при употреблении которых в пищу развивается пищевая токсикоинфекция.

4.3. Микрофлора воздуха

Микрофлора воздуха взаимосвязана с микрофлорой почвы и воды. В воздух также попадают микроорганизмы из дыхательных путей и с каплями слюны человека и животных. Солнечные лучи и другие факторы способствуют гибели микрофлоры воздуха. Большее количество микроорганизмов присутствует в воздухе крупных городов, меньшее — в воздухе сельской местности. Особенно мало микроорганизмов в воздухе над лесами, горами и морями. В воздухе обнаруживаются кокковидные и палочковидные бактерии, бациллы и клостридии, актиномицеты, грибы и вирусы. Много микроорганизмов содержится в воздухе закрытых помещений, микробная обсемененность которых зависит от степени уборки помещения, уровня освещенности, количества людей в помещении, частоты проветривания и др. Количество микроорганизмов в 1 м^3 воздуха (так называемое микробное число, или обсемененность воздуха) отражает санитарно-гигиеническое состояние воздуха, особенно в больничных и детских учреждениях. Косвенно о выделении патогенных микроорганизмов (возбудителей туберкулеза, дифтерии, коклюша, скарлатины, кори, гриппа и др.)

при разговоре, кашле, чиханье больных и носителей можно судить по наличию санитарно-показательных бактерий (золотистого стафилококка и стрептококков), так как последние являются представителями микрофлоры верхних дыхательных путей и имеют общий путь выделения с патогенными микроорганизмами, передающимися воздушно-капельным путем.

С целью снижения микробной обсемененности воздуха проводят влажную уборку помещения в сочетании с вентиляцией и очисткой (фильтрацией) поступающего воздуха; применяют обработку помещений лампами ультрафиолетового излучения.

4.4. Роль микроорганизмов в круговороте веществ в природе

С помощью микроорганизмов органические соединения растительного и животного происхождения минерализуются до углерода, азота, серы, фосфора, железа и др.

Круговорот углерода. В круговороте углерода активное участие принимают растения, водоросли и цианобактерии, фиксирующие CO_2 в процессе фотосинтеза, а также микроорганизмы, разлагающие органические вещества отмерших растений и животных с выделением CO_2. При аэробном разложении органических веществ образуются CO_2 и вода, а при анаэробном брожении — кислоты, спирты, CO_2. Так, при спиртовом брожении микроорганизмы (дрожжи и др.) расщепляют углеводы до этилового спирта и диоксида углерода. Молочнокислое брожение, вызываемое молочнокислыми бактериями, характеризуется выделением молочной и уксусной кислот и диоксида углерода. Процессы пропионовокислого (вызываемого пропионибактериями), маслянокислого, ацетонобутилового (вызываемых клостридиями) и других видов брожения сопровождаются образованием различных кислот и диоксида углерода.

Круговорот азота. Атмосферный азот связывают только клубеньковые бактерии и свободноживущие микроорганизмы почвы. Органические соединения растительных, животных и микробных остатков подвергаются в почве минерализации микроорганизмами, превращаясь в соединения аммония. Процесс образования аммиака при разрушении белка микроорганизмами получил название аммонификации, или минерализации азота. Активно разрушают белок такие бактерии, как псевдомонады, протей, бациллы, клостридии. При аэробном распаде белков образуются диоксид углерода, аммиак, сульфаты и вода; при анаэробном — аммиак, амины, диоксид углерода, органические кислоты, индол, скатол, сероводород. Разложение мочевины, выделяющейся с мочой, осуществляют уробактерии, расщепляющие ее до

аммиака, диоксида углерода и воды. Образующиеся аммонийные соли в результате ферментации бактериями органических соединений могут использоваться высшими зелеными растениями. Но наиболее усвояемыми для растений являются нитраты — азотнокислые соли. Эти соли появляются при распаде органических веществ в процессе окисления аммиака до азотистой, а затем азотной кислоты. Данный процесс называется нитрификацией, а микроорганизмы, его вызывающие, — нитрифицирующими. Нитрифицирующие бактерии выделил и описал русский ученый С. Н. Виноградский (1890—1892). Нитрификация проходит в две фазы: первую фазу осуществляют бактерии рода нитрозомонас и др., при этом аммиак окисляется до азотистой кислоты, образуются нитриты; во второй фазе участвуют бактерии рода нитробактер и др., при этом азотистая кислота окисляется до азотной и превращается в нитраты. Две фазы нитрификации являются примером метабиоза — взаимоотношений микроорганизмов, при которых один микроорганизм размножается, используя продукты жизнедеятельности другого микроорганизма.

Нитраты повышают плодородие почвы, однако существует и обратный процесс: нитраты могут восстанавливаться в результате процесса денитрификации до выделения свободного азота, что обедняет его запас в виде солей в почве, приводя к снижению ее плодородия.

4.5. Микрофлора тела человека

Организм человека заселен (колонизирован) более чем 500 видов микроорганизмов, составляющих нормальную микрофлору человека, находящихся в состоянии равновесия (*эубиоза*) друг с другом и организмом человека. Микрофлора представляет собой стабильное сообщество микроорганизмов, т.е. *микробиоценоз*. Она колонизирует поверхность тела и полости, сообщающиеся с окружающей средой. Место обитания сообщества микроорганизмов называется *биотопом*. В норме микроорганизмы отсутствуют в легких и матке. Различают нормальную микрофлору кожи, слизистых оболочек рта, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и мочеполовой системы. Среди нормальной микрофлоры выделяют резидентную и транзиторную микрофлору. Резидентная (постоянная) облигатная микрофлора представлена микроорганизмами, постоянно присутствующими в организме. Транзиторная (непостоянная) микрофлора не способна к длительному существованию в организме.

Организм человека и его нормальная микрофлора составляют единую экологическую систему. Формирование микрофлоры новорожденных начинается с попадания микроорганизмов в про-

цессе родов на кожу и слизистые оболочки. Дальнейшее формирование микрофлоры определяется санитарным состоянием среды, в которой проходили роды, типом вскармливания и др. Нормальная микрофлора становится устойчивой и к концу третьего месяца жизни сходной с микрофлорой взрослого. Количество микроорганизмов у взрослого человека составляет около 10^{14} особей, причем преобладают в значительной степени облигатные анаэробы.

Представители нормальной микрофлоры заключены в экзополисахаридно-муциновый матрикс, образуя на слизистых оболочках и коже *биологическую пленку*, устойчивую к различным воздействиям.

Микрофлора кожи имеет большое значение в распространении микроорганизмов в воздухе. В результате десквамации (шелушения) несколько миллионов чешуек, несущих каждая по несколько микроорганизмов, загрязняют окружающую среду. На коже и в ее более глубоких слоях (волосяные мешочки, просветы сальных и потовых желез) анаэробов в 3—10 раз больше, чем аэробов. Кожу колонизируют пропионибактерии, коринеформные бактерии, стафилококки, стрептококки, дрожжи Pityrosporum, дрожжеподобные грибы Candida, редко микрококки, Myc. fortuitum. На 1 см^2 кожи приходится менее 80 000 микроорганизмов. В норме это количество не увеличивается в результате действия бактерицидных стерилизующих факторов кожи, в частности в поте кожи обнаружены α-глобулин, иммуноглобулины A, G, трансферрин, лизоцим и другие противомикробные вещества. Процесс самоочищения кожи усиливается на чисто вымытой коже. Усиленный рост микроорганизмов происходит на грязной коже; при ослаблении организма размножающиеся микроорганизмы определяют запах тела. Через грязные руки происходит контаминация (загрязнение) лекарственных средств микроорганизмами кожи, что приводит к последующей порче лекарственных препаратов.

В верхние дыхательные пути попадают пылевые частицы, нагруженные микроорганизмами, большая часть которых задерживается в носо- и ротоглотке. Здесь растут бактероиды, коринеформные бактерии, гемофильные палочки, пептококки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, непатогенные нейссерии и др. Трахея и бронхи обычно стерильны.

Микрофлора пищеварительного тракта является наиболее представительной по своему качественному и количественному составу. При этом микроорганизмы свободно обитают в полости пищеварительного тракта, а также колонизируют слизистые оболочки.

В полости рта обитают актиномицеты, бактероиды, бифидобактерии, эубактерии, фузобактерии, лактобактерии, гемофильные палочки, лептотрихии, нейссерии, спирохеты, стрептокок-

ки, стафилококки, вейлонеллы и др. Обнаруживаются также грибы рода Candida и простейшие. Ассоцианты нормальной микрофлоры и продукты их жизнедеятельности образуют зубной налет.

Микрофлора желудка представлена лактобациллами и дрожжами, единичными грамотрицательными бактериями. Она несколько беднее, чем, например, кишечника, так как желудочный сок имеет низкое значение pH, неблагоприятное для жизни многих микроорганизмов. При гастритах, язвенной болезни желудка обнаруживаются изогнутые формы бактерий — Helicobacter pylori, которые являются этиологическими факторами патологического процесса.

В тонкой кишке микроорганизмов больше, чем в желудке; здесь обнаруживаются бифидобактерии, клостридии, эубактерии, лактобациллы, анаэробные кокки. Наибольшее количество микроорганизмов накапливается в толстой кишке. В 1 г фекалий содержится до 250 млрд микробных клеток. Около 95 % всех видов микроорганизмов составляют анаэробы. 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.). В меньших количествах обнаруживаются фузобактерии, пропионибактерии, вейлонеллы, пептококки, стафилококки, синегнойная палочка, дрожжеподобные грибы, а также простейшие, вирусы, включая фаги. На эпителии успешно растут спирохеты, нитевидные бактерии. Бифидобактерии и бактероиды составляют 80—90 % от общего количества микрофлоры кишечника.

Важную роль в жизнедеятельности человека играет микрофлора толстой кишки — своеобразный экстракорпоральный орган. Она является антагонистом гнилостной микрофлоры, так как продуцирует молочную, уксусную кислоты, антибиотики и др. Известна ее роль в водно-солевом обмене, регуляции газового состава кишечника, обмене белков, углеводов, жирных кислот, холестерина и нуклеиновых кислот, а также продукции биологически активных соединений — антибиотиков, витаминов, токсинов и др. Морфокинетическая роль микрофлоры заключается в ее участии в развитии органов и систем организма; она принимает участие также в физиологическом воспалении слизистой оболочки и смене эпителия, переваривании и детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, что сравнимо с функцией печени. Нормальная микрофлора выполняет, кроме того, антимутагенную роль, разрушая канцерогенные вещества

в кишечнике. В то же время некоторые бактерии могут продуцировать сильные мутагены.

Пристеночная микрофлора кишечника колонизирует слизистую оболочку в виде микроколоний, образуя своеобразную биологическую пленку, состоящую из микробных тел и экзополисахаридного матрикса. Экзополисахариды микроорганизмов, называемые гликокаликсом, защищают микробные клетки от разнообразных физико-химических и биологических воздействий. Слизистая оболочка кишечника также находится под защитой биологической пленки.

Значительное влияние оказывает микрофлора кишечника на формирование и поддержание иммунитета. В кишечнике содержится около 1,5 кг микроорганизмов, антигены которых стимулируют иммунную систему. Естественным неспецифическим стимулятором иммуногенеза является мурамилдипептид, образующийся из микрофлоры под влиянием лизоцима и других литических ферментов, находящихся в кишечнике.

Важнейшей функцией нормальной микрофлоры кишечника является ее участие в колонизационной резистентности, под которой понимают совокупность защитных факторов организма и конкурентных, антагонистических и других особенностей анаэробов кишечника, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними микроорганизмами. С целью предотвращения инфекционных осложнений, при пониженной сопротивляемости организма и повышенном риске аутоинфекции, в случаях обширных травм, ожогов, иммунодепрессивной терапии, трансплантации органов и тканей проводят мероприятия, направленные на сохранение и восстановление колонизационной резистентности. Исходя из этого, осуществляют селективную деконтаминацию — 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 и не влияющих на анаэробы, например комплексное назначение ванкомицина, гентамицина и нистатина.

Нормальная микрофлора влагалища включает бактероиды, лактобактерии, пептострептококки и клостридии.

Представители нормальной микрофлоры при снижении сопротивляемости организма могут вызвать гнойно-воспалительные процессы, т.е. нормальная микрофлора может стать источником аутоинфекции, или эндогенной инфекции. Она также является источником генов, например генов лекарственной устойчивости к антибиотикам. Кроме того, как уже было сказано выше, кишечная микрофлора, попадая в окружающую среду, может за-

грязнять почву, воду, воздух, продукты питания и т.д. Поэтому ее обнаружение свидетельствует о загрязнении исследуемого объекта выделениями человека.

Состояние эубиоза — динамического равновесия микрофлоры и организма человека — может нарушаться под влиянием факторов окружающей среды, стрессовых воздействий, широкого и бесконтрольного применения антимикробных препаратов, лучевой и химиотерапии. В результате нарушается колонизационная резистентность. Аномально размножившиеся микроорганизмы продуцируют токсичные продукты метаболизма — индол, скатол, аммиак, сероводород. Такое состояние, развивающееся в результате утраты нормальных функций микрофлоры, называется дисбактериозом или дисбиозом. При дисбактериозе происходят количественные и качественные изменения бактерий, входящих в состав микрофлоры. При дисбиозе изменения происходят и среди других групп микроорганизмов — вирусов, грибов и др.

Дисбиоз и дисбактериоз считаются эндогенной инфекцией, возникающей чаще всего в результате нарушения антимикробными препаратами нормальной микрофлоры.

Для восстановления нормальной микрофлоры назначают препараты пробиотики (эубиотики, см. главу 9), полученные из лиофильно высушенных живых бактерий, представителей нормальной микрофлоры кишечника — бифидобактерий, кишечной палочки, лактобактерий и др.

4.6. Влияние факторов окружающей среды на микроорганизмы

Жизнедеятельность микроорганизмов находится в зависимости от факторов окружающей среды, которые могут оказывать бактерицидное, т.е. уничтожающее, действие на клетки или бактериостатическое — подавляющее размножение микроорганизмов. Мутагенное действие приводит к изменению наследственных свойств. Физические, химические и биологические факторы окружающей среды оказывают различное воздействие на микроорганизмы.

Влияние физических факторов. Различные группы микроорганизмов развиваются при определенных диапазонах температур. Бактерии, растущие при низкой температуре, называют психрофилами, при средней (около 37 °С) — мезофилами, при высокой — термофилами.

К психрофильным микроорганизмам относится большая группа сапрофитов — обитателей почвы, морей, пресных водоемов и сточных вод (железобактерии, псевдомонады, светящиеся бактерии, бациллы). Некоторые из них могут вызывать

порчу продуктов питания на холоде. Способностью расти при низких температурах обладают и некоторые патогенные бактерии (возбудитель псевдотуберкулеза размножается при температуре 4 °С). В зависимости от температуры культивирования свойства бактерий меняются. Так, Serratia marcescens образуют при температуре 20—25 °С большее количество красного пигмента (продигиозана), чем при температуре 37 °С. Синтез полисахаридов, в том числе капсульных, активируется при более низких температурах культивирования. Интервал температур, при котором возможен рост психрофильных бактерий, колеблется от −10 до 40 °С, а температурный оптимум — от 15 до 40 °С, приближаясь к температурному оптимуму мезофильных бактерий.

Мезофилы включают основную группу патогенных и условно-патогенных бактерий. Они растут в диапазоне температур 10—47 °С; оптимум роста для большинства из них 37 °С.

При более высоких температурах (от 40 до 90 °С) развиваются термофильные бактерии. На дне океана в горячих сульфидных водах живут бактерии, развивающиеся при температуре 250—300 °С и давлении 262 атм. Термофилы обитают в горячих источниках, участвуют в процессах самонагревания навоза, зерна, сена. Наличие большого количества термофилов в почве свидетельствует о ее загрязненности навозом и компостом. Поскольку навоз наиболее богат термофилами, их рассматривают как показатель загрязненности почвы.

Температурный фактор учитывают при проведении стерилизации. Вегетативные формы бактерий погибают при температуре 60 °С в течение 20—30 мин; споры — в автоклаве при 120 °С под давлением пара.

Хорошо выдерживают микроорганизмы действие низких температур. Поэтому их можно долго хранить в замороженном состоянии, в том числе при температуре жидкого газа (—173 °С).

Высушивание. Обезвоживание вызывает нарушение функций большинства микроорганизмов. Наиболее чувствительны к высушиванию патогенные микроорганизмы (возбудители гонореи, менингита, холеры, брюшного тифа, дизентерии и др.). Более устойчивыми являются микроорганизмы, защищенные слизью мокроты. Так, бактерии туберкулеза в мокроте выдерживают высушивание до 90 дней. Устойчивы к высушиванию некоторые капсуло- и слизеобразующие бактерии. Но особой устойчивостью обладают споры бактерий.

Высушивание под вакуумом из замороженного состояния — лиофилизацию — используют для продления жизнеспособности, консервирования микроорганизмов. Лиофилизированные культуры микроорганизмов и иммунобиологические препараты длительно (в течение нескольких лет) сохраняются, не изменяя своих первоначальных свойств.

Действие излучения. Неионизирующее излучение — ультрафиолетовые и инфракрасные лучи солнечного света, а также ионизирующее излучение — гамма-излучение радиоактивных веществ и электроны высоких энергий губительно действуют на микроорганизмы через короткий промежуток времени. УФ-лучи применяют для обеззараживания воздуха и различных предметов в больницах, родильных домах, микробиологических лабораториях. С этой целью используют бактерицидные лампы УФ-излучения с длиной волны 200—450 нм.

Ионизирующее излучение применяют для стерилизации одноразовой пластиковой микробиологической посуды, питательных сред, перевязочных материалов, лекарственных препаратов и др. Однако имеются бактерии, устойчивые к действию ионизирующих излучений, например Micrococcus radiodurans была выделена из ядерного реактора.

Действие химических веществ. Химические вещества могут оказывать различное действие на микроорганизмы: служить источниками питания; не оказывать какого-либо влияния; стимулировать или подавлять рост. Химические вещества, уничтожающие микроорганизмы в окружающей среде, называются дезинфицирующими. Процесс уничтожения микроорганизмов в окружающей среде называется дезинфекцией. Антимикробные химические вещества могут обладать бактерицидным, вирулицидным, фунгицидным действием и т.д.

Химические вещества, используемые для дезинфекции, относятся к различным группам, среди которых наиболее широко представлены вещества, относящиеся к хлор-, йод- и бромсодержащим соединениям и окислителям. В хлорсодержащих препаратах бактерицидным действием обладает хлор. К этим препаратам относят хлорную известь, хлорамины, пантоцид, неопантоцид, натрия гипохлорит, гипохлорит кальция, дезам, хлордезин, сульфохлорантин и др. Перспективными антимикробными препаратами на основе йода и брома считаются йодопирин и дибромантин. Интенсивными окислителями являются перекись водорода, калия перманганат и др. Они оказывают выраженное бактерицидное действие.

К фенолам и их производным относят фенол, лизол, лизоид, креозот, креолин, хлор-β-нафтол и гексахлорофен.

Выпускаются также бактерицидные мыла: феноловое, дегтярное, зеленое медицинское, «Гигиена». Мыло «Гигиена» содержит 3—5% гексахлорофена, обладает наилучшими бактерицидными свойствами и рекомендуется для мытья рук сотрудников инфекционных больниц, родильных домов, детских учреждений, предприятий общественного питания и микробиологических лабораторий.

Антимикробным действием обладают также кислоты и их соли (оксолиновая, салициловая, борная); щелочи (аммиак и его соли,

бура); спирты (70—80° этанол и др.); альдегиды (формальдегид, β-пропиолактон).

Перспективной группой дезинфицирующих веществ являются поверхностно-активные вещества, относящиеся к четвертичным соединениям и амфолитам, обладающие бактерицидными, моющими свойствами и низкой токсичностью (ниртан, амфолан и др.).

Для дезинфекции точных приборов (например, на космических кораблях), а также оборудования и аппаратуры используют газовую смесь из оксида этилена с метилбромидом. Дезинфекцию проводят в герметических условиях.

Влияние биологических факторов. Микроорганизмы находятся друг с другом в различных взаимоотношениях. Совместное существование двух различных организмов называется симбиозом (от греч. simbiosis — совместная жизнь). Различают несколько вариантов полезных взаимоотношений: метабиоз, мутуализм, комменсализм, сателлизм.

Метабиоз — взаимоотношение между микроорганизмами, при котором один микроорганизм использует для своей жизнедеятельности продукты жизнедеятельности другого организма. Метабиоз характерен для почвенных нитрифицирующих бактерий, использующих для метаболизма аммиак — продукт жизнедеятельности аммонифицирующих почвенных бактерий.

Мутуализм — взаимовыгодные взаимоотношения между разными организмами. Примером мутуалистического симбиоза являются лишайники — симбиоз гриба и сине-зеленой водоросли. Получая от клеток водоросли органические вещества, гриб в свою очередь поставляет им минеральные соли и защищает от высыхания.

Комменсализм (от лат. commensalis — сотрапезник) — сожительство особей разных видов, при котором выгоду из симбиоза извлекает один вид, не причиняя другому вреда. Комменсалами являются бактерии, представители нормальной микрофлоры человека.

Сателлизм — усиление роста одного вида микроорганизма под влиянием другого микроорганизма. Например, колонии дрожжей или сарцин, выделяя в питательную среду метаболиты, стимулируют рост вокруг них колоний микроорганизмов. При совместном росте нескольких видов микроорганизмов могут активизироваться их физиологические функции и свойства, что приводит к более быстрому воздействию на субстрат.

Антагонистические взаимоотношения, или антагонистический симбиоз, выражаются в виде неблагоприятного воздействия одного вида микроорганизма на другой, приводящего к повреждению и даже к гибели последнего. Микроорганизмы-антагонисты распространены в почве, воде и организме

человека и животных. Хорошо известна антагонистическая активность представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника человека — бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки и др., являющихся антагонистами гнилостной микрофлоры.

Механизм антагонистических взаимоотношений разнообразен. Распространенной формой антагонизма является образование антибиотиков — специфических продуктов обмена микроорганизмов, подавляющих развитие микроорганизмов других видов. Существуют и другие проявления антагонизма, например большая скорость размножения, продукция бактериоцинов, в частности колицинов, продукция органических кислот и других продуктов, изменяющих pH среды.

Антагонизм может развиваться в форме конкуренции в основном за источники питания: интенсивно развиваясь и истощая питательную среду, микроорганизм-антагонист подавляет рост других микроорганизмов. При хищничестве микроорганизм, например амеба кишечника, захватывает и переваривает бактерии кишечника. Наконец, такая форма антагонизма, когда микроорганизм использует другой организм как источник питания, называется паразитизмом. Примером паразитизма является взаимоотношение бактериофага и бактерии.

4.7. Микрофлора растительного лекарственного сырья, фитопатогенные микроорганизмы, микробиологический контроль лекарственных средств

Растительное лекарственное сырье может обсеменяться микроорганизмами в процессе его получения: инфицирование происходит через воду, нестерильную аптечную посуду, воздух производственных помещений и руки персонала. Обсеменение происходит также за счет нормальной микрофлоры растений и фитопатогенных микроорганизмов — возбудителей заболеваний растений. Фитопатогенные микроорганизмы способны распространяться и заражать большое количество растений.

Микроорганизмы, развивающиеся в норме на поверхности растений, относятся к эпифитам (греч. epi — над, phyton — растение). Они не наносят вреда, являются антагонистами некоторых фитопатогенных микроорганизмов, растут за счет обычных выделений растений и органических загрязнений поверхности растений. Эпифитная микрофлора препятствует проникновению фитопатогенных микроорганизмов в растительные ткани, усиливая тем самым иммунитет растений. Наибольшее количество эпифитной микрофлоры составляют грамотрицательные

бактерии Erwinia herbicola, образующие на мясопептонном агаре золотисто-желтые колонии. Эти бактерии являются антагонистами возбудителя мягкой гнили овощей. Обнаруживают в норме и другие бактерии — Pseudomonas fluorescens, реже Bacillus mesentericus и небольшое количество грибов. Микроорганизмы находятся не только на листьях, стеблях, но и на семенах растений. Нарушение поверхности растений и их семян способствует накоплению на них большого количества пыли и микроорганизмов. Состав микрофлоры растений зависит от вида, возраста растений, типа почвы и температуры окружающей среды. При повышении влажности численность эпифитных микроорганизмов возрастает, при понижении влажности — уменьшается.

В почве, около корней растений, находится значительное количество микроорганизмов. Эта зона называется ризосферой (от греч. rhiza — корень, sphaira — шар). В ризосфере часто присутствуют неспорообразующие бактерии (псевдомонады, микобактерии и др.), встречаются также актиномицеты, спорообразующие бактерии и грибы. Микроорганизмы ризосферы переводят различные субстраты в соединения, доступные для растений, синтезируют биологически активные соединения (витамины, антибиотики и др.), вступают в симбиотические взаимоотношения с растениями, обладают антагонистическими свойствами против фитопатогенных бактерий.

Микроорганизмы поверхности корня растений (микрофлора ризопланы) в большей степени, чем ризосфера, представлены псевдомонадами. Симбиоз мицелия грибов с корнями высших растений называют микоризой (т. е. грибокорнем) (от греч. mykes — гриб, rhiza — корень). Микориза улучшает рост растений.

Растения окультуренных почв в большей степени загрязнены микроорганизмами, чем растения лесов и лугов. Особенно много микроорганизмов содержится в нижней прикорневой части растений, что связано с попаданием микроорганизмов из почвы. В большом количестве обнаруживаются микроорганизмы на растениях, растущих на полях орошения, свалках, вблизи складирования навоза, в местах выпаса скота. При этом растения могут загрязняться патогенными микроорганизмами и при неправильной заготовке могут быть хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов. Одним из способов, препятствующих их росту на растениях, является процесс высушивания растений.

К фитопатогенным микроорганизмам относят бактерии, вирусы и грибы. Болезни, вызываемые бактериями, называют бактериозами. Среди возбудителей бактериозов встречаются псевдомонады, микобактерии, эрвинии, коринебактерии, агробактерии и др. К бактериозам относятся различные виды гнилей, некрозы тканей, увядание растений, развитие опухолей и др.

Различают общие и местные бактериозы. Общие бактериозы вызывают гибель всего растения или его отдельных частей. Они могут проявляться на корнях (корневые гнили) или в сосудистой системе растений. Местные бактериозы ограничиваются поражением отдельных участков растений, проявляясь на паренхимных тканях.

Род Erwinia включает виды, вызывающие болезни типа ожога, увядания, мокрой или водянистой гнили, например E.amylovora — возбудитель ожога яблонь и груш, E. carotovora — возбудитель мокрой бактериальной гнили.

К роду Pseudomonas относят различные виды, в частности вызывающие бактериальную пятнистость (P. syringae и др.), при этом на листьях образуются пятна разной окраски и размеров в зависимости от видов растений.

Бактерии рода Xanthomonas поражают листья, вызывая пятнистость; проникая в сосудистую систему растения, закупоривая ее элементы, они вызывают гибель растения. Различают возбудителей сосудистого бактериоза — X. campestris, туберкулеза — X. beticola, черной бактериальной пятнистости — X. vesicatoria и др.

Представители рода Corynebacterium вызывают сосудистые и паренхиматозные заболевания растений. Гликопептиды этих бактерий повреждают клеточные мембраны сосудов, в результате чего происходит закупорка сосудов и гибель растения. Они поражают растения из семейства разноцветных и бобовых (C. fascians), вызывают увядание растений семейства бобовых (C. insidiosum), бактериальный рак (C. michidanense).

Агробактерии способствуют развитию различных опухолей у растений. Образование опухолей вызывается онкогенной плазмидой, передающейся агробактериями в растительные клетки. Эти бактерии вызывают у растений образование корончатых галлов — опухолей. После развития опухоли агробактерии в тканях обычно отсутствуют.

Передача возбудителей бактериозов происходит через зараженные семена, остатки больных растений, почву, воду, воздух, путем переноса насекомыми, моллюсками, нематодами. Бактерии проникают в растения через устьица, нектарники и другие части растений, а также даже через небольшие повреждения. При проникновении бактерий внутрь растений происходит повреждение растительных клеток, они мацерируются и отслаиваются друг от друга. Такой путь проникновения называется интрацеллюлярным и межклеточным, а заболевания — паренхиматозными. В случаях распространения и размножения бактерий в сосудистых пучках происходит как бы закупоривание их просвета бактериальной массой. В результате этого процесса и действия бактериальных токсинов растения увядают.

Вирусы, вызывающие болезни растений, делят на возбудителей мозаики и желтухи. При мозаичной болезни растений появляется мозаичная (пятнистая) расцветка пораженных листьев и плодов, растения отстают в росте. Желтуха проявляется карликовостью растений, измененными многочисленными боковыми побегами, цветками и т.д.

Грибы, поражающие растения, могут в случае приготовления из пораженного зерна продуктов питания вызывать пищевые отравления — микотоксикозы. Примером микотоксикоза является эрготизм — заболевание, возникающее при употреблении продуктов, приготовленных из зерна, зараженного спорыньей (гриб Claviceps purpurea). Гриб поражает в поле колоски злаковых: образуются склероции гриба, называемые рожками.

В условиях повышенной влажности, низкой температуры на вегетирующих или скошенных растениях могут развиваться грибы родов Fusarium, Penicillium, Aspergillus и др., вызывающие у людей микотоксикозы.

Для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами проводят следующие мероприятия: возделывание выносливых растений, очистку и обработку семян, обеззараживание почвы, удаление пораженных растений, уничтожение переносчиков возбудителей болезней, обитающих на растениях.

Микробиологический контроль лекарственных средств. Обсеменение лекарственного сырья возможно на всех этапах его заготовки и при хранении. Активному размножению микроорганизмов способствует увлажнение растений и растительного сырья. Размножившиеся микроорганизмы вызывают изменение фармакологических свойств препаратов, полученных из лекарственных растений. Микроорганизмы могут также попадать из окружающей среды, от людей и обсеменять лекарственные препараты в процессе их изготовления из растительного сырья. Для соблюдения санитарного режима изготовления лекарственных препаратов проводят санитарно-микробиологический контроль объектов окружающей среды предприятия и каждой серии выпускаемой лекарственной формы. Лекарственные средства для парентерального введения в виде инъекций, глазные капли, мази, пленки и др., в отношении которых имеются соответствующие указания в нормативно-технической документации, должны быть стерильными. Контроль стерильности лекарственных средств проводят путем посева на тиогликолевую среду для выявления различных бактерий, в том числе анаэробов; при посеве на среду Сабуро выявляют грибы, главным образом рода Candida. Стерильность лекарственных средств с антимикробным действием определяют путем мембранной фильтрации: фильтр после фильтрации исследуемого препарата делят на части и вносят для подращивания задержанных микроорганизмов в

жидкие питательные среды. При отсутствии роста препарат считается стерильным.

Лекарственные средства, не требующие стерилизации, обычно содержат микроорганизмы, поэтому их испытывают на микробиологическую чистоту: проводят количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов в 1 г или 1 мл препарата, а также выявляют микроорганизмы (бактерии семейства энтеробактерий, синегнойная палочка, золотистый стафилококк), которые не должны присутствовать в нестерильных лекарственных средствах. В 1 г или 1 мл лекарственного сырья для приема внутрь должно быть не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов. В случаях местного применения (полость уха, носа, интравагинальное использование) количество микроорганизмов не должно превышать 100 (суммарно) микробных клеток на 1 г или 1 мл препарата. В таблетированных препаратах не должно быть патогенной микрофлоры, а общая обсемененность не должна превышать 10 тыс. микробных клеток на таблетку.

4.8. Цель, задачи и методы санитарной микробиологии

Санитарная микробиология — раздел медицинской микробиологии, изучающий микроорганизмы, содержащиеся в окружающей среде и способные оказывать неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Она разрабатывает микробиологические показатели гигиенического нормирования, методы контроля за эффективностью обеззараживания объектов окружающей среды, а также выявляет в объектах окружающей среды патогенные, условно-патогенные и санитарно-показательные микроорганизмы.

Обнаружение патогенных микроорганизмов позволяет дать оценку эпидемиологической ситуации и принять соответствующие меры по борьбе и профилактике инфекционных заболеваний.

Условно-патогенные микроорганизмы могут попадать в продукты питания, быстро размножаться с накоплением большого количества микробных клеток и их токсинов, вызывая пищевые отравления микробной этиологии. Санитарно-показательные микроорганизмы используют в основном для косвенного определения возможного присутствия в объектах окружающей среды патогенных микроорганизмов, они непосредственно могут свидетельствовать о загрязнении объекта выделениями человека и животных, содержащими микроорганизмы. Например, возбудители кишечных инфекций имеют общий путь выделения (с фекалиями) с такими санитарно-показательными бактериями, как бактерии группы кишечной палочки —

БГКП (в эту группу, кроме кишечной палочки, входят сходные по свойствам бактерии рода Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella), энтерококки, клостридии перфрингенс; возбудители воздушно-капельных инфекций имеют общий путь выделения с бактериями, постоянно обитающими на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, выделяющимися в окружающую среду при кашле, чиханье, разговоре. В связи с этим в качестве санитарно-показательных бактерий для воздуха закрытых помещений предложены гемолитические стрептококки и золотистые стафилококки.

Загрязненность почвы, воды, воздуха, продуктов питания и других объектов выделениями человека или животных определяют путем количественного учета санитарно-показательных микроорганизмов. В воздухе регистрируют количество золотистого стафилококка и стрептококков, в воде — кишечной палочки, БГКП, энтерококка, в почве — кишечной палочки, БГКП, клостридий перфрингенс, в продуктах питания — кишечной палочки, БГКП, энтерококка, золотистого стафилококка, протея. На основании количественного выявления санитарно-показательных микроорганизмов вычисляются коли-титр, перфрингенс-титр, титр энтерококка и т.д. Так, например, коли-титр или титр энтерококка воды — это наименьшее количество воды, в котором определяется кишечная палочка или энтерококк. Показателем загрязненности воды является также коли-индекс — число кишечных палочек в 1 л воды.

Часто вместо коли-титра определяются титр БГКП, к которым относят все грамотрицательные палочки, сбраживающие с образованием кислоты и газа лактозу или глюкозу при температуре 37±0,5 °С в течение 24—48 ч и не обладающие оксидазной активностью. Наиболее часто этот показатель применяют как индикатор фекального загрязнения воды. При бактериальном загрязнении воды свыше допустимых норм следует провести дополнительное исследование на наличие бактерий — показателей свежего фекального загрязнения. К таким бактериям относят кишечную палочку, способную расщеплять лактозу до кислоты и газа при температуре 43—44 °С в присутствии ингибиторов роста (борная кислота) и не растущую на цитратной среде. О свежем фекальном загрязнении свидетельствует также выявление энтерококка. На старое фекальное загрязнение указывают отсутствие БГКП и наличие определенного количества клостридий перфрингенс, т. е. наиболее устойчивых спорообразующих бактерий.

Кроме определения патогенных, условно-патогенных и санитарно-показательных микроорганизмов, в практике санитарно-микробиологических исследований используется определение микробного числа, т. е. общего количества микроорганизмов в определенном объеме или определенной массе исследуемого

материала (вода, почва, продукты питания, лекарственная форма и др.).

Санитарный надзор за состоянием объектов общественного питания, аптек, лечебных и детских учреждений осуществляется исследованием смывов с рук персонала, посуды, поверхности столов, оборудования и др. Смыв высевают на различные питательные среды для определения микробной обсемененности, наличия БГКП, патогенных энтеробактерий, золотистого стафилококка, грибов рода Candida и энтеровирусов.

Глава 5

ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

Генетика микроорганизмов как учение о наследственности и изменчивости имеет характерные особенности, соответствующие их строению и биологии. Наиболее изучена генетика бактерий, характерными чертами которых являются малые размеры и большая скорость размножения бактериальной клетки, что позволяет проследить генетические изменения в течение небольшого промежутка времени на большом числе популяций. Бактериальная клетка имеет одинарный набор генов (нет аллелей). Хромосома бактерий является полинуклеотидом (две полинуклеотидные цепочки ДНК) длиной 1000 мкм и мол. массой около $1,5—2 \cdot 10^9$ Д. Она суперспирализована и замкнута в кольцо: содержит от 3000 до 5000 генов. Аналогично хромосоме в цитоплазме бактерий располагаются ковалентно замкнутые кольца ДНК, называемые плазмидами (внехромосомные факторы наследственности). Масса плазмид значительно меньше массы хромосом. Хромосома и плазмида способны к автономному самокопированию — репликации, поэтому их называют репликонами. Свойства микроорганизмов, как и любых других организмов, определяются их генотипом, т. е. совокупностью генов данной особи. Термин «геном» в отношении микроорганизмов — почти синоним понятия «генотип».

Фенотип представляет собой результат взаимодействия между генотипом и окружающей средой, т. е. проявление генотипа в конкретных условиях обитания. Фенотип микроорганизмов хотя и зависит от окружающей среды, но контролируется генотипом, так как характер и степень возможных для данной клетки фенотипических изменений определяются набором генов, каждый из которых представлен определенным участком молекулы ДНК.

В основе изменчивости лежит либо изменение реакции генотипа на факторы окружающей среды, либо изменение самого

генотипа в результате мутации генов или их рекомбинации. В связи с этим фенотипическую изменчивость подразделяют на наследственную и ненаследственную.

Ненаследственная (средовая, модификационная) изменчивость обусловлена влиянием внутри- и внеклеточных факторов на проявление генотипа. При устранении фактора, вызвавшего модификацию, данные изменения исчезают.

Наследственная (генотипическая) изменчивость, связанная с мутациями, — мутационная изменчивость. Основу мутации составляют изменения последовательности нуклеотидов в ДНК, полная или частичная их утрата, т. е. происходит структурная перестройка генов, проявляющаяся фенотипически в виде измененного признака.

Наследственная изменчивость, связанная с рекомбинациями, называется рекомбинационной изменчивостью.

5.1. Рекомбинации у бактерий

Рекомбинация (ре + лат. combinatio — соединение) — возникновение новых последовательностей ДНК в результате разрывов и последующих восстановлений ее молекул. В итоге таких изменений ДНК бактерий появляются так называемые рекомбинантные штаммы, или рекомбинанты. Процесс рекомбинации у бактерий имеет некоторые отличия, связанные с особенностями их генетического аппарата, форм генетического обмена. Именно на микробных объектах были открыты формы переноса генетического материала — трансформация, трансдукция, конъюгация, неизвестные классической генетике, с помощью которых изучаются молекулярные механизмы генетических рекомбинаций.

В процессе генетического переноса участвуют бактерия-реципиент и бактерия-донор. Степень участия их неравномерна: в реципиентную клетку попадает лишь фрагмент экзогенной ДНК бактерии-донора, который взаимодействует с цельной хромосомой реципиента, в результате чего происходит частичное перераспределение (рекомбинация) генетического материала с образованием рекомбинанта. Все этапы рекомбинации у бактерий обеспечиваются соответствующими ферментами: рестриктазами, лигазами и др. У бактерий различают три типа рекомбинаций: общую, «незаконную» и сайт-специфическую. Общая, или гомологичная, классическая, рекомбинация происходит, если в структуре взаимодействующей ДНК имеются гомологичные участки (от греч. homologia — соответствие). Так называемая «незаконная» рекомбинация для своего осуществления не требует значительной гомологии ДНК взаимодействующих структур.

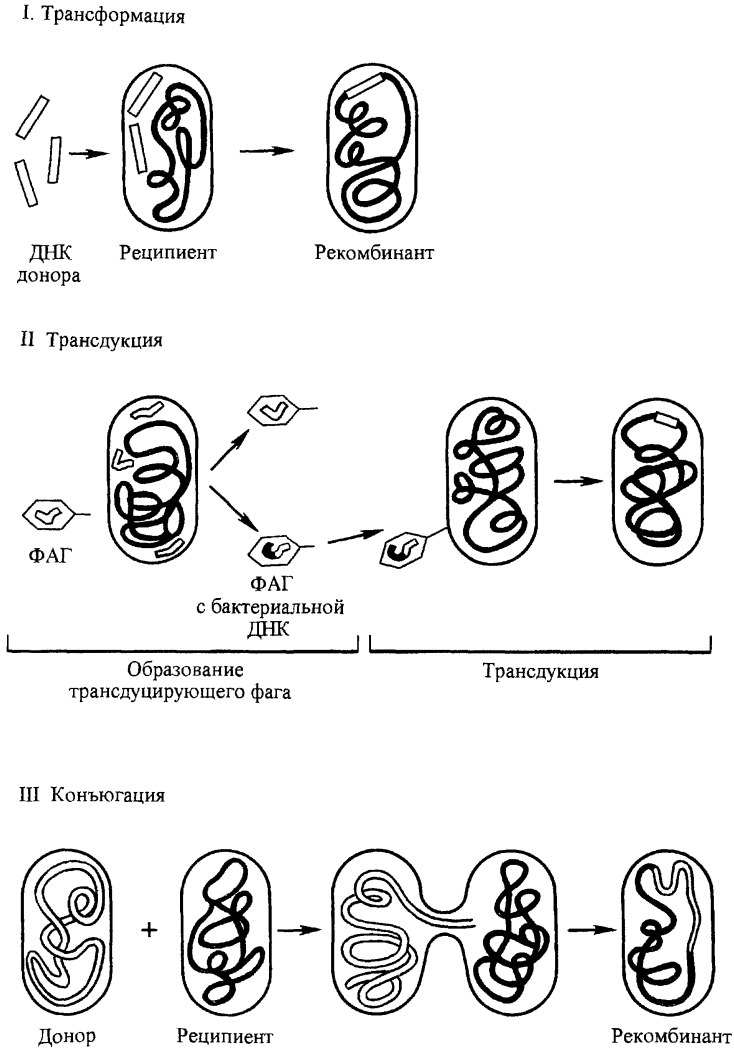


Рис. 5.1. Типы передачи наследственного материала.

В «незаконной» рекомбинации участвуют небольшие фрагменты ДНК, которые способны перемещаться, мигрировать по репликону (плазмиде, хромосоме) или между репликонами. Эти фрагменты ДНК называют подвижными генетическими элементами: IS-элементы (от англ. insertion sequences — вставочные последовательности) и транспозоны. IS-элементы — специфические мигрирующие фрагменты ДНК, содержащие гены, необходимые

для интеграции с негомологичными участками репликонов. Транспозоны — более сложные генетические структуры ДНК, которые содержат в своем составе IS-элементы и дополнительные гены (например, гены лекарственной устойчивости и др). Подвижные генетические элементы вызывают повреждение или инактивацию генов, слияние репликонов, распространение генов среди бактерий.

Общая рекомбинация наиболее эффективна при внутривидовом генетическом обмене, «незаконная» рекомбинация играет важную роль не только в пределах отдельных видов, но и между бактериями различных видов и родов.

Третьей разновидностью рекомбинации является так называемая сайт-специфическая рекомбинация (от англ. seit — местоположение, участок), для осуществления которой необходимы строго определенные последовательности ДНК и специальные ферменты. Сайт-специфическая рекомбинация происходит в менее протяженных участках генома (в пределах 10—20 пар нуклеотидов), например при включении профага в строго ограниченные участки (сайты) хромосомы.

Наиболее изучены три типа передачи ДНК, отличающиеся друг от друга способом ее транспортировки: трансформация, трансдукция, конъюгация (рис. 5.1).

5.1.1. Трансформация

Трансформация (от лат. transformatio — превращение) заключается в том, что ДНК, выделенная из бактерий в свободной растворимой форме, передается бактерии-реципиенту. При трансформации рекомбинация происходит, если ДНК бактерий родственны друг другу. В этом случае возможен обмен гомологичных участков собственной и проникшей извне ДНК. Впервые явление трансформации описал Ф. Гриффитс (1928). Он вводил мышам живой невирулентный бескапсульный R-штамм пневмококка и одновременно убитый вирулентный капсульный S-штамм пневмококка. Из крови погибших мышей был выделен вирулентный пневмококк, имеющий капсулу убитого S-штамма пневмококка. Таким образом, убитый S-штамм пневмококка передал наследственную способность капсулообразования R-штамму пневмококка. О. Эвери, К. Мак-Леод и М. Мак-Карти (1944) доказали, что трансформирующим агентом в этом случае является ДНК. Путем трансформации могут быть перенесены различные признаки: капсулообразование, устойчивость к антибиотикам, синтез ферментов.

Изучение бактериальной трансформации позволило установить роль ДНК как материального субстрата наследственности. При

изучении генетической трансформации у бактерий были разработаны методы экстракции и очистки ДНК, биохимические и биофизические методы ее анализа.

5.1.2. Трансдукция

Трансдукция (от лат. transductio — перенос, перемещение) — передача ДНК от бактерии-донора к бактерии-реципиенту при участии бактериофага. Различают неспецифическую (общую) трансдукцию, при которой возможен перенос любого фрагмента ДНК донора, и специфическую — перенос определенного фрагмента ДНК донора только в определенные участки ДНК реципиента. Неспецифическая трансдукция обусловлена включением ДНК донора в головку фага дополнительно к геному фага или вместо генома фага (дефектные фаги). Специфическая трансдукция обусловлена замещением некоторых генов фага генами хромосомы клетки-донора. Фаговая ДНК, несущая фрагменты хромосомы клетки-донора, включается в строго определенные участки хромосомы клетки-реципиента. Таким образом, привносятся новые гены и ДНК фага в виде профага репродуцируется вместе с хромосомой, т.е. этот процесс сопровождается лизогенией. Если фрагмент ДНК, переносимый фагом, не вступает в рекомбинацию с хромосомой реципиента и не реплицируется, но с него считывается информация о синтезе соответствующего продукта, такая трансдукция называется абортивной.

5.1.3. Конъюгация

Конъюгация (от лат. conjugatio — соединение) описана Дж. Ледербергом и Э. Татумом (1946), работавшими с мутантами кишечной палочки. Конъюгация бактерий состоит в переходе генетического материала (ДНК) из клетки-донора («мужской») в клетку-реципиент («женскую») при контакте клеток между собой.

Мужская клетка содержит F-фактор, или половой фактор (от англ. fertility — плодовитость), который контролирует синтез так называемых половых пилей, или F-пилей. Клетки, не содержащие F-фактора, являются женскими; при получении F-фактора они превращаются в «мужские» и сами становятся донорами. F-фактор располагается в цитоплазме в виде кольцевой двунитчатой молекулы ДНК, т. е. является плазмидой. Молекула F-фактора значительно меньше хромосомы и содержит гены, контролирующие процесс конъюгации, в том числе синтез F-пилей. При конъюгации F-пили соединяют «мужскую» и «женскую» клетки, обеспечивая переход ДНК через конъюгационный мос-

тик или F-пили. Клетки, содержащие F-фактор в цитоплазме, обозначаются F^+; они передают F-фактор клеткам, обозначаемым F^- («женским»), не утрачивая донорской способности, так как оставляют копии F-фактора. Если F-фактор включается в хромосому, то бактерии приобретают способность передавать фрагменты хромосомной ДНК и называются Hfr-клетками (от англ. high frequency of recombination — высокая частота рекомбинаций), т.е. бактериями с высокой частотой рекомбинаций. При конъюгации клеток Hfr и клеток F^- хромосома разрывается и передается с определенного участка (начальной точки) в клетку F^-, продолжая реплицироваться. Перенос всей хромосомы может длиться до 100 мин.

Переносимая ДНК взаимодействует с ДНК реципиента — происходит гомологичная рекомбинация. Прерывая процесс конъюгации бактерий, можно определять последовательность расположения генов в хромосоме. Иногда F-фактор может при выходе из хромосомы захватывать небольшую ее часть, образуя так называемый замещенный фактор — F′.

При конъюгации происходит только частичный перенос генетического материала, поэтому ее не следует отождествлять полностью с половым процессом у других организмов.

Важными факторами генетической изменчивости являются плазмиды.

5.2. Плазмиды

Плазмиды — внехромосомные мобильные генетические структуры бактерий, представляющие собой замкнутые кольца двунитчатой ДНК. По размерам составляют 0,1—5 % ДНК хромосомы. Плазмиды способны автономно копироваться (реплицироваться) и существовать в цитоплазме клетки, поэтому в клетке может быть несколько копий плазмид. Плазмиды могут включаться (интегрировать) в хромосому и реплицироваться вместе с ней. Различают *трансмиссивные* и *нетрансмиссивные* плазмиды. Трансмиссивные (конъюгативные) плазмиды могут передаваться из одной бактерии в другую.

Термин «плазмиды» впервые введен американским ученым Дж. Ледербергом (1952) для обозначения полового фактора бактерий. Плазмиды несут гены, не обязательные для клетки-хозяина, придают бактериям дополнительные свойства, которые в определенных условиях окружающей среды обеспечивают их временные преимущества по сравнению с бесплазмидными бактериями.

У бактерий различных видов обнаружены *R-плазмиды*, несущие гены, ответственные за множественную устойчивость к ле-

карственным препаратам — антибиотикам, сульфаниламидам и др., *F-плазмиды*, или половой фактор бактерий, определяющий их способность к конъюгации и образованию половых пилей, *Ent-плазмиды*, детерминирующие продукцию энтеротоксина.

Плазмиды могут определять вирулентность бактерий, например возбудителей чумы, столбняка, способность почвенных бактерий использовать необычные источники углерода, контролировать синтез белковых антибиотикоподобных веществ — бактериоцинов, детерминируемых плазмидами бактериоциногении, и т. д. Существование множества других плазмид у микроорганизмов позволяет полагать, что аналогичные структуры широко распространены у самых разнообразных микроорганизмов.

Плазмиды подвержены рекомбинациям, мутациям, могут быть элиминированы (удалены) из бактерий, что, однако, не влияет на их основные свойства. Плазмиды являются удобной моделью для экспериментов по искусственной реконструкции генетического материала, широко используются в генетической инженерии для получения рекомбинантных штаммов (см. главу 6). Благодаря быстрому самокопированию и возможности конъюгационной передачи плазмид внутри вида, между видами или даже родами плазмиды играют важную роль в эволюции бактерий.

5.3. Мутации

Мутации (от лат. mutatio — изменение) — наследуемые изменения в генотипе, не связанные с явлениями рекомбинаций. Мутации определяются изменениями последовательности нуклеотидов в ДНК. Изменения последовательности нуклеотидов в ДНК могут быть следствием разных процессов: ошибка при репликации, выпадение участков (делеция), перемещение отдельного участка относительно другого (транслокация) и др.

Мутации у бактерий обнаруживаются по изменению любого известного признака микроорганизма (например, способность синтезировать аминокислоту, чувствительность к антимикробным препаратам и др.). Существуют различные типы мутаций. По происхождению мутации могут быть спонтанными или индуцированными. Первые возникают без вмешательства экспериментатора, вторые — в результате воздействия мутагенов на бактериальную популяцию, т. е. физических, химических или биологических факторов, способных вызывать мутацию. К мутагенам относятся различные виды радиации, температура, ряд химических соединений (нитраты, нитриты, бромурацил, 2-аминопурин, нитрозогуанидин и др.). Частота спонтанных мутаций в среднем равна 10^{-7}.

Мутации подразделяют на прямые и обратные, если речь идет

о направлении мутационного изменения. Мутации, возникающие в геноме «дикого типа» у бактерий в естественных условиях обитания, называются прямыми. Образовавшиеся особи являются мутантами. Мутации, завершающиеся возвратом от мутантного типа к дикому, называются обратными, или реверсией. Особи, возникшие в результате обратных мутаций, называются ревертантами. В настоящее время отдельные реверсии и лежащие в их основе механизмы изучены лишь у бактерий и вирусов. Предполагается достаточно универсальный характер этих процессов. Реверсии возникают под действием тех же факторов окружающей среды, которые вызывают появление прямых мутаций. Реверсия может быть «истинной» в результате восстановления первоначального состояния мутантного гена; если она происходит за счет дополнительной мутации, то называется супрессорной мутацией.

Большинство происходящих в ДНК изменений приводит к вредным мутациям либо вызывает гибель микроорганизмов. Поэтому все клетки имеют особые механизмы реконструкции, исправления повреждений, называемые репарационными.

Одной из форм мутаций является диссоциация (от лат. dissociatio — расщепление) — возникновение в популяции микроорганизмов особей, отличающихся от исходных микроорганизмов внешним видом и структурой колоний, так называемых S- и R-форм (от англ. smooth — гладкий, rough — шероховатый). S-формы колоний — круглые, влажные, с блестящей гладкой поверхностью, ровными краями; R-формы образуют колонии неправильной формы, непрозрачные, сухие с зазубренными краями и неровной шероховатой поверхностью. Различному внешнему виду колоний соответствует ряд свойств. Чаще S-формы более вирулентны, клетки имеют нормальную морфологию, биохимически более активны, обычно выделяются в остром периоде заболевания; у капсульных видов хорошо развиты капсулы, у подвижных видов имеются жгутики. Гладкие (S) и шероховатые (R) колонии являются крайними формами диссоциации, между которыми могут встречаться переходные формы. Диссоциация рассматривается как явление генетической природы, связанное с хромосомными мутациями генов, контролирующих синтез липополисахаридов клеточной стенки бактерий.

Диссоциация известна у многих видов. Обычно она выявляется в стареющих культурах. Диссоциация возникает и в природных условиях (у патогенных микроорганизмов в живом организме). Большинство микроорганизмов имеет полноценные свойства, находясь в S-форме, однако существуют исключения: для микобактерий туберкулеза, бацилл сибирской язвы и возбудителя чумы нормальной является R-форма колоний.

5.4. Особенности генетики вирусов

Геном вирусов имеет простое строение и малую молекулярную массу. Число генов у вирусов колеблется от 4—6 (парвовирусы) до 150 генов и больше (вирус оспы). В основе изменчивости вирусов лежат мутации. Мутации носят случайный характер или могут быть направленными. Вирус, являясь облигатным внутриклеточным паразитом, реализует этот паразитизм на генетическом уровне. Присутствие нескольких типов вирусов в инфицированных клетках, т.е. смешанная инфекция, может приводить к таким генетическим взаимодействиям между ними, как множественная реактивация, рекомбинация, кросс-реактивация и др.; могут иметь место и негенетические взаимодействия — комплементация и др.

Множественная реактивация — процесс взаимодействия вирусов с поражением разных генов, в результате которого взаимодействующие вирионы дополняют друг друга благодаря генетической рекомбинации, образуя неповрежденный вирус. Рекомбинация — обмен генетическим материалом между вирусами — возможна в виде обмена генами (межгенная рекомбинация) или участками одного и того же гена (внутригенная рекомбинация). У вирусов рекомбинация происходит в процессе заражения двумя или более типами вирусов, отличающимися друг от друга по генетическим признакам. Вариантом рекомбинации является перекрестная реактивация, или кросс-реактивация, происходящая в том случае, когда у одного из штаммов вируса часть генома повреждена, а другой геном нормальный. При смешанной инфекции двумя такими вирусами в результате рекомбинации появляются штаммы вируса со свойствами родительских микроорганизмов.

В качестве примера негенетического взаимодействия вирусов может быть приведена комплементация: при смешанной инфекции стимулируется репродукция обоих участников взаимодействия или одного из них без изменения генотипов вирусов. Комплементация широко распространена среди вирусов и наблюдается между как родственными, так и неродственными вирусами. Обмен генетическим материалом при этом феномене не наблюдается.

Если геном одного вируса заключен в капсид другого вируса, этот феномен называется фенотипическим смешиванием, наблюдаемым при смешанной инфекции.

Возможны также генетические взаимодействия неродственных вирусов, изучаемые генетической инженерией (см. главу 6).

Изучение генетики микроорганизмов не только имеет важное биологическое значение, но и способствует решению многих медицинских проблем, таких, как разработка патогенетических ос-

нов лечения и профилактики инфекционных болезней, способов диагностики (полимеразная цепная реакция, ДНК-зонды), создание профилактических, лечебных и диагностических препаратов.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) основана на амплификации, т.е. увеличении количества копий специфического («маркерного») гена возбудителя. Для этого двунитчатую ДНК, выделенную из исследуемого материала, денатурируют («расплетают») и достраивают к «расплетенным» нитям ДНК новые комплементарные нити, в результате чего из одного гена образуются два. Этот процесс копирования генов многократно повторяется при различных температурных режимах. Достраивание новых комплементарных нитей ДНК происходит в пробирке (in vitro) при добавлении к амплифицируемым генам праймеров (затравки из коротких однонитевых ДНК), ДНК-полимеразы и нуклеотидов.

Глава 6

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ

6.1. Понятие о биотехнологии, цели и задачи

Биотехнология представляет собой область знаний, которая возникла и оформилась на стыке микробиологии, молекулярной биологии, генетической инженерии, химической технологии и ряда других наук. Рождение биотехнологии обусловлено потребностями общества в новых, более дешевых продуктах для народного хозяйства, в том числе медицины и ветеринарии, а также в принципиально новых технологиях. Биотехнология (от греч. bios — жизнь, teken — искусство, мастерство, logos — наука, умение, мастерство) — это получение продуктов из биологических объектов или с применением биологических объектов. В качестве биологических объектов могут быть использованы организмы животных и человека (например, получение иммуноглобулинов из сывороток вакцинированных лошадей или людей; получение препаратов крови доноров), отдельные органы (получение гормона инсулина из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней) или культуры тканей (получение лекарственных препаратов). Однако в качестве биологических объектов чаще всего используют одноклеточные микроорганизмы, а также животные и растительные клетки. Выбор этих объектов обусловлен следующими причинами:

- клетки являются своего рода «биофабриками», вырабатывающими в процессе жизнедеятельности разнообразные ценные продукты (белки, жиры, углеводы, витамины, аминокислоты, антибиотики, гормоны, антитела, антигены, ферменты, спирты и пр.). Эти продукты, крайне необходимые в жизни человека, пока недоступны для получения «небиотехнологическими» способами из-за сложности технологии процессов или экономической нецелесообразности, особенно в условиях крупномасштабного производства;
- клетки чрезвычайно быстро воспроизводятся, что позволяет за относительно короткое время искусственно нарастить на сравнительно дешевых и недефицитных питательных средах в промышленных масштабах огромные количества биомассы микробных, животных или растительных клеток;
- биосинтез сложных веществ (белков, антибиотиков, антигенов, антител и др.) значительно экономичнее и технологически доступнее, чем химический синтез. Коэффициент полезного действия «работы» клетки равен 70 %, а самого совершенного технологического процесса — значительно ниже;
- возможность проведения биотехнологического процесса в промышленных масштабах, т.е. наличие соответствующего технологического оборудования и аппаратуры, доступность сырья, технологии переработки и др.

Клетки животных и растений, микробные клетки в процессе жизнедеятельности (ассимиляции и диссимиляции) образуют новые продукты и выделяют метаболиты, обладающие разнообразными физико-химическими свойствами и биологическим действием. Обычно продукты жизнедеятельности одноклеточных делят на 4 категории:

- ▲ сами клетки как источник целевого продукта. Например, выращенные бактерии или вирусы используют для получения живой или убитой корпускулярной вакцины; дрожжи — как кормовой белок или основу для получения гидролизатов питательных сред и т.д.;
- ▲ крупные молекулы (макромолекулы), которые синтезируются клетками в процессе выращивания: ферменты, токсины, антигены, антитела, пептидогликаны и др.;
- ▲ первичные метаболиты — низкомолекулярные вещества, необходимые для роста клеток (аминокислоты, витамины, нуклеотиды, органические кислоты);
- ▲ вторичные метаболиты (идиолиты) — низкомолекулярные соединения, не требующиеся для роста клеток (антибиотики, алкалоиды, токсины, гормоны).

Биотехнология использует эту продукцию клеток как сырье, которое в результате технологической обработки превращается в конечный продукт. С помощью биотехнологии получают множество продуктов, используемых в различных отраслях:

- медицине (антибиотики, витамины, ферменты, аминокислоты, гормоны, вакцины, антитела, компоненты крови, диагностические препараты, иммуномодуляторы, алкалоиды, пищевые белки, нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды, липиды, антиметаболиты, антиоксиданты, противоглистные и противоопухолевые препараты);
- ветеринарии и сельском хозяйстве (кормовой белок: кормовые антибиотики, витамины, гормоны, вакцины, биологические средства защиты растений, инсектициды);
- пищевой промышленности (аминокислоты, органические кислоты, пищевые белки, ферменты, липиды, сахара, спирты, дрожжи);
- химической промышленности (ацетон, этилен, бутанол);
- энергетике (биогаз, этанол).

Следовательно, биотехнология направлена на создание диагностических, профилактических и лечебных медицинских и ветеринарных препаратов, на решение продовольственных вопросов (повышение урожайности, продуктивности животноводства, улучшение качества пищевых продуктов — молочных, кондитерских, хлебобулочных, мясных, рыбных); на обеспечение многих технологических процессов в легкой, химической и других отраслях промышленности. Необходимо отметить также все возрастающую роль биотехнологии в экологии, так как очистка сточных вод, переработка отходов и побочных продуктов, их деградация (фенол, нефтепродукты и другие вредные для окружающей среды вещества) осуществляются с помощью микроорганизмов.

В настоящее время в биотехнологии выделяют медико-фармацевтическое, продовольственное, сельскохозяйственное и экологическое направления. В соответствии с этим биотехнологию можно разделить на медицинскую, сельскохозяйственную, промышленную и экологическую. Медицинская в свою очередь подразделяется на фармацевтическую и иммунобиологическую, сельскохозяйственная — на ветеринарную и биотехнологию растений, а промышленная — на соответствующие отраслевые направления (пищевая, легкая промышленность, энергетика и т. д.).

Биотехнологию также подразделяют на традиционную (старую) и новую. Последнюю связывают с генетической инженерией. Общепризнанное определение предмета «биотехнология» отсутствует и даже ведется дискуссия о том, наука это или производство.

Видимо, правильно будет определить биотехнологию как сферу деятельности, которая на основе изучения процессов жизнедеятельности живых организмов, главным образом клеток микроорганизмов, животных и растительных клеток, использует эти процессы и сами объекты для промышленного производства продуктов, необходимых в жизни человека, а также получения биоэффектов, ранее не встречавшихся в природе (например, получение рекомбинантных бактерий, трансгенных растений и животных).

В биотехнологии, как в никакой другой области знаний, тесно увязываются, интегрируются наука и производство.

Промышленное производство в биотехнологии по сути основано на нескольких принципах: брожении (ферментация), биоконверсии (превращение одного вещества в другое), культивировании растительных и животных клеток, бактерий и вирусов, генетических манипуляциях. Реализация этих научных принципов в производстве потребовала разработки промышленного оборудования и аппаратуры, отработки и оптимизации технологических процессов, разработки способов оценки и контроля продукции на всех ее стадиях.

Современная биотехнологическая промышленность располагает крупными заводами, опытно-конструкторскими учреждениями, научно-исследовательскими институтами. Фундаментальными проблемами биотехнологии заняты научно-исследовательские институты РАН, РАМН и ряд прикладных отраслевых институтов.

На заводах микробиологической (биотехнологической) промышленности ежегодно производятся миллионы тонн кормового белка, десятки тысяч тонн ферментов, антибиотиков, сотни диагностических и профилактических вакцинных и иммунных препаратов, набор практически всех аминокислот, витаминов, гормонов, спиртов, органических кислот и много другой продукции. Однако потребности быстро растущего народного хозяйства биотехнология удовлетворяет еще далеко не в полной мере. Поэтому развитию биотехнологии в настоящее время уделяется постоянное внимание, и эта отрасль быстро развивается.

6.2. Краткая история развития биотехнологии

Биотехнология возникла в древности (примерно 6000—5000 лет до н.э.), когда люди научились выпекать хлеб, варить пиво, приготовлять сыр и вино. Этот первый этап развития биотехнологии был сугубо эмпирический и продолжал оставаться таким, несмотря на совершенствование технологических процессов и расширение сфер использования биотехнологических приемов, вплоть до открытия Л.Пастером в XIX в. природы процесса брожения. С этого момента начался второй научный этап традици-

онной биотехнологии. В этот период получены и выделены ферменты, открыты многие микроорганизмы; разработаны способы их выращивания в массовых количествах; получены культуры животных и растительных клеток и разработаны способы искусственного их культивирования; в результате изучения физиологии, биохимии и генетики микробных и животных клеток получены многие продукты микробиологического синтеза, необходимые для медицины, сельского хозяйства и промышленности. Сформировалась вначале техническая микробиология, а затем биотехнология. Однако промышленное производство сводилось в основном к получению продуктов на основе природных штаммов.

На смену старой традиционной биотехнологии пришла новая биотехнология, основанная на применении искусственно получаемых штаммов — суперпродуцентов, использовании иммобилизованных ферментов, применении культур животных и растительных клеток, широком использовании генетической инженерии для получения клеток-рекомбинантов, моноклональных антител и других биологически активных веществ.

Новая биотехнология возникла, таким образом, на основе достижений молекулярной биологии и микробиологии, генетики и генетической инженерии, иммунологии и химической технологии. Основой ее явилась генетическая инженерия, индустрия рекомбинантных ДНК.

6.3. Микроорганизмы, клетки и процессы, применяемые в биотехнологии

В природе существует огромное число микроорганизмов. Все они способны синтезировать продукты или осуществлять реакции, которые могут быть полезны для биотехнологии. Однако практическое применение нашли не более 100 видов микроорганизмов (бактерии, грибы, дрожжи, вирусы, водоросли), так как остальные мало изучены.

Дрожжи широко используют в хлебопечении, пивоварении, виноделии, получении соков, кормового белка, питательных сред для выращивания бактерий и культур животных клеток. Из 500 известных видов дрожжей используется только несколько видов — Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces carlsbergencis, Saccharomyces uwarum.

Среди бактерий чаще всего применяют в биотехнологии представителей следующих родов: Acetobacter, которые превращают этанол в уксусную кислоту и уксусную кислоту в углекислый газ и воду; Bacillus — для получения ферментов (B. subtilis), средств защиты растений (B. thuringiensis); Clostridium — для сбраживания сахаров в ацетон, этанол, бута-

нол; молочнокислые бактерии (Lactobacillus, Leuconostoc, Streptococcus); псевдомонады — например P. denitrificans — для получения витамина B_{12}, Corynebacterium glutamatum — для получения аминокислот и др.

Для получения разнообразных антибиотиков в биотехнологии применяют актиномицеты (род Streptomyces), грибы Penicillium chrysogenum, Cephalosporium acremonium и др.

Многие микроорганизмы — бактерии, дрожжи, вирусы — используют в качестве реципиентов чужеродного генетического материала с целью получения рекомбинантных штаммов — продуцентов биотехнологической продукции. Получены рекомбинантные штаммы E. coli, продуцирующие интерфероны, инсулин, гормон роста, антигены вируса СПИДа; штаммы B. subtilis, вырабатывающие интерферон; штаммы дрожжей, продуцирующих интерлейкин-2, антиген вируса гепатита В; рекомбинантные вирусы осповакцины, синтезирующие антигены гепатита В, вируса бешенства, клещевого энцефалита и др.

Для получения вакцин и диагностических препаратов используют также патогенные микроорганизмы (брюшного тифа, коклюша, дифтерии, столбняка и др.).

Широкое применение в биотехнологии нашли культуры животных и растительных клеток. Известно, что строение, физиология и биотехнология животных и растительных клеток более сложны, чем бактериальных клеток. Из культур животных и растительных клеток можно извлечь более широкий ассортимент сложной и ценной продукции, однако процесс культивирования растительных и животных клеток более трудоемкий и дорогостоящий. Из культур тканей растений можно получать разнообразные соединения, используемые в медицине (алкалоиды, противовоспалительные вещества, противолейкозные и противоопухолевые, противобактериальные, сердечные и почечные средства, ферменты, витамины, опиаты и др.), сельском хозяйстве, химической и других отраслях промышленности. Животные клетки используют как для получения продукции, синтезируемой клетками, так и для выращивания в клетках вирусов с целью получения из них вакцин и диагностических препаратов.

Технология получения продуктов микробного или клеточного синтеза. Основным условием для успешного проведения технологического процесса является выбор или получение высокопродуктивного промышленного штамма-продуцента и поддержание его в активном состоянии. Известно, что различные штаммы по количеству и качеству продукции того или иного вещества (фермента, антибиотика, витамина, аминокислоты, антигена, алкалоида и др.) могут существенно отличаться. Естественно, что от этого в значительной мере зависят экономическая эффективность и активность целевого продукта.

Вторым важным условием является подбор питательных сред, обеспечивающих максимальное накопление биомассы или целевого продукта; питательные среды должны состоять из дешевого, недефицитного и доступного сырья, поскольку при промышленном культивировании микроорганизмов потребляются огромные их количества. В крупномасштабном производстве для приготовления питательных сред служит обычно сравнительно дешевое сырье (меласса, парафины нефти, дрожжи, уксусная кислота, природный газ). Более ограниченное применение, главным образом при получении медицинских препаратов, находят казеин, препараты крови, среды из мясных гидролизатов.

Для выращивания животных клеток применяют питательные среды, имеющие сложный состав. Они компануются из высококачественного сравнительно дорогого сырья (аминокислоты, соли, ростовые факторы). В последнее время успешно разрабатываются питательные среды для культур клеток из гидролизатов казеина, дрожжей, мяса и крови.

Для получения продукции в максимальных количествах активный штамм-продуцент выращивают на оптимальной питательной среде в оптимальных условиях культивирования (посевная доза, температура, pH, окислительно-восстановительный потенциал, аэрация, массообменные характеристики, питательные и ростовые добавки, сроки культивирования). Выращивание проводят в ферментаторах (культиваторах), вместимость которых может варьировать от 2 л до 100—400 м^3 в зависимости от потребности в продукте. Для получения культур животных клеток объем ферментаторов пока не превышает 3 м^3. В настоящее время биотехнологическая промышленность оснащена ферментаторами, позволяющими вести процесс в автоматическом режиме с программным управлением. Процесс культивирования ведется в асептических условиях, чтобы получить чистые культуры целевых микроорганизмов или культуры клеток.

Помимо суспензионного (глубинного) культивирования в ферментаторах иногда применяют поверхностное культивирование на плотных питательных средах (бактерии, грибы) или в жидком монослое (культуры животных клеток). Последний способ осуществляется в роллерных (вращающихся) установках.

Полученную биомассу микроорганизмов или культуры клеток подвергают затем переработке, сущность которой определяется технологией получения целевого продукта. Наиболее типовыми являются следующие процессы:

- ▲ концентрирование биомассы (сепарированием, центрифугированием) и приготовление из него жидкого (суспензии, пасты) или сухого продукта;
- ▲ высушивание, которое проводится лиофильным способом из

замороженного состояния или путем распыления в потоке теплого воздуха. Для этого существуют специальные лиофильные аппараты (в том числе ленточные автоматические сушилки большой мощности) и распылительные сушилки, в том числе экологически чистые, так как процесс ведется в замкнутом цикле. Последние имеют большую мощность, однако не позволяют сушить термолабильные продукты;

- сбор центрифугата после отделения биомассы и выделения из него целевого продукта, например антигенов, токсинов, инсулина и др. Иногда предварительно прибегают к дезинтеграции (разрушению) клеток механическим способом или с помощью ультразвука, осмоса, чтобы увеличить выход целевого продукта.

В тех случаях, когда из биомассы или центрифугата (культуральная жидкость) необходимо выделить активную субстанцию — витамин, аминокислоту, антиген, антитело, фермент и пр., применяют физические или физико-химические методы очистки. Выбор их определяется свойствами выделяемого вещества (природа, молекулярная масса, лабильность к внешним воздействиям, химическое сродство и т. д.). Из физических методов чаще всего применяют на первичных стадиях сепарирование, центрифугирование (ультрацентрифугирование), а из физико-химических — осаждение нейтральными солями, спиртом, ацетоном, а также ультрафильтрацию, хроматографию, электрофорез. Методы выделения и очистки, как правило, многоступенчатые. Чистоту получаемого продукта характеризуют наличием в нем примесей и выражают коэффициентом очистки, который представляет отношение числа активных единиц продуктов на 1 мг белка или азота (так называемая удельная активность) в очищенном препарате к удельной активности исходного (неочищенного) продукта.

Обычно в препаратах активная субстанция не всегда находится в предельно очищенном состоянии, поскольку в производственных условиях при переработке больших объемов сырья и существующих методах очистки этого добиться пока не удается. Поэтому иммунобиологические препараты, полученные как традиционным методом, так и способом генетической инженерии, содержат, как правило, примеси питательных сред, на которых выращивали микроорганизмы, а также продукты метаболизма и неспецифические компоненты — продукты распада микробной клетки. К примесям относятся белки, полисахариды и их комплексы, нуклеиновые кислоты, соли и другие низкомолекулярные вещества. Они не только бесполезны для препаратов, но иногда вызывают нежелательные побочные реакции организма при применении препаратов (местные реакции, повышение тем-

пературы тела, аллергические проявления). В принципе необходимо стремиться к получению препаратов, содержащих активную субстанцию в предельно очищенном состоянии.

После получения активной субстанции из нее конструируют конечный препарат. В соответствии с назначением и способом применения он может быть в жидком или сухом состоянии (раствор, суспензия, порошок) или в виде мазей. Препарат может быть предназначен для наружного, парентерального или энтерального, аэрозольного применения. В зависимости от этого препарат может быть стерильным и нестерильным.

Конечный препарат обычно содержит, помимо примесей, от которых не удалось освободиться, необходимые добавки: консервант (антисептик для поддержания стерильности препарата при хранении), стабилизатор (обычно инертные белки, аминокислоты для повышения устойчивости лабильного активного начала при хранении), активаторы (например, адъюванты и иммуномодуляторы в вакцинах). В конечной композиции препарат фасуется (ампулы, флаконы, таблетки, мази), этикетируется, снабжается инструкцией по применению.

Каждая серия препарата проходит стандартизацию в соответствии с технической документацией (технические условия, технологический регламент на изготовление) на производстве и в Государственном институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича или в Фармакологическом комитете в зависимости от назначения препарата.

6.4. Генетическая инженерия и область ее применения в биотехнологии

Генетическая инженерия является основой биотехнологии. Генетическая инженерия по существу сводится к генетической рекомбинации, т.е. обмену генами между двумя хромосомами, которая приводит к возникновению клеток или организмов с двумя и более наследственными детерминантами (генами), по которым родители различались между собой. Метод рекомбинации заключается в следующем:

- ▲ выделение ДНК из разных видов организмов или клеток;
- ▲ получение гибридных молекул ДНК;
- ▲ введение рекомбинантных (гибридных) молекул в живые клетки;
- ▲ создание условий для экспрессии и секреции продуктов, кодируемых генами.

Гены, кодирующие те или иные структуры, выделяются (клонируются) из хромосом или плазмид, прицельно выщепляются

из этих генетических образований с помощью ферментов рестрикции или синтезируются химически. Набор ферментов (известно более 500 рестриктаз), способных резать ДНК по определенным связям (сайтам), является важным инструментом генетической инженерии. В последнее время обнаружены ферменты, расщепляющие по определенным связям РНК наподобие рестрикции ДНК. Эти ферменты названы рибозимами. Их роль еще пока не выяснена.

С помощью химического синтеза могут быть получены сравнительно небольшие гены. Для этого вначале расшифровывают число и последовательность аминокислот в белковой молекуле вещества и по этим данным узнают очередность нуклеотидов в гене, поскольку каждой аминокислоте соответствуют три нуклеотида (кодон). С помощью синтезатора создают химическим путем ген, аналогичный природному гену.

Полученный целевой ген с помощью ферментов лигаз сшивают с другим геном, который используется в качестве вектора для встраивания гибридного гена в клетку. В качестве вектора могут служить плазмиды, бактериофаги, вирусы человека, животных и растений.

Количество плазмид в бактериальной клетке может колебаться от одной до нескольких сотен, причем чем большие размеры имеет плазмида, тем меньше ее копий в клетке. С помощью ампфликации генов, т. е. увеличения числа копий определенного гена в клетке, можно резко повысить производство кодируемого вещества клеткой. Ампфликацией удается добиться получения до 3000 копий плазмидных генов на клетку.

Бактериофаг как вектор используется аналогично. Целевой ген встраивается в геном фага, реплицируется вместе с генами вируса при размножении последнего в бактериальной клетке. Чаще всего используется фаг ламбда, который содержит ДНК, состоящую из 50 тыс. пар нуклеотидов. Преимущество фага ламбда перед плазмидами в том, что фаговый вектор позволяет клонировать большие фрагменты чужеродной ДНК.

В случае использования в качестве векторов вирусов человека, животных и растений чужеродный ген встраивают в ДНК вируса, и он реплицируется вместе с размножением последнего в клетке. Применяют в качестве вектора космиды, представляющие собой гибрид плазмиды с фагом. Космиды используются для клонирования больших (до 45 тыс. пар нуклеотидов) фрагментов ДНК эукариот.

Для РНК-содержащих вирусов передача генетической информации возможна с помощью ревертазы (обратной транскриптазы), передающей информацию о структуре белка от РНК к ДНК, которая является комплементарной иРНК.

На рис.6.1 показана принципиальная схема получения реком-

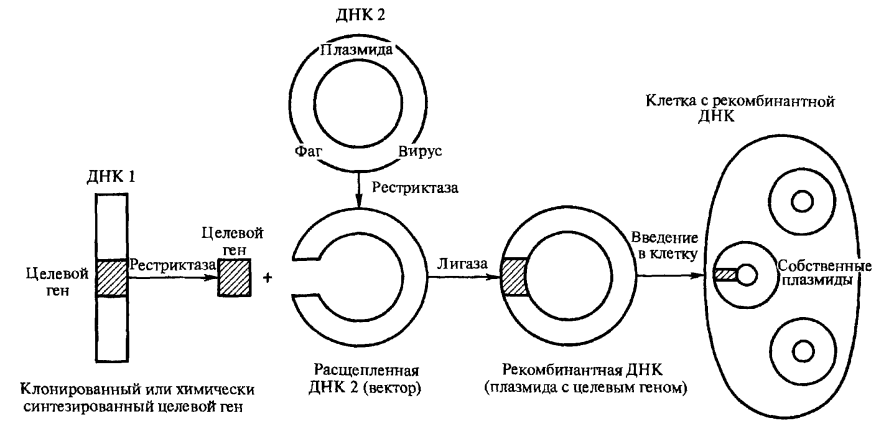


Рис.6.1. Получение рекомбинантных ДНК и рекомбинантных штаммов микроорганизмов (схема).

бинантных молекул ДНК и рекомбинантных бактерий. Экспрессируемый ген в виде рекомбинантной ДНК (плазмида, фаг, космида, вирусная ДНК) встраивается в бактериальную или животную клетку, которая приобретает новое свойство — способность продуцировать не свойственное этой клетке вещество, кодируемое экспрессируемым геном. Для лучшего проникновения вектора через стенку бактерий иногда прибегают к воздействию на стенку (например, хлоридом кальция), чтобы увеличить ее проницаемость.

В качестве реципиентов экспрессируемого гена чаще всего используют E. coli, B. subtilis, псевдомонады, дрожжи, вирусы. Реципиента подбирают не только с учетом возможности встройки чужеродного гена, но и уровня выраженности (экспрессии) синтеза вещества, кодируемого геном, возможности его секреции в окружающую среду, легкости и доступности массового культивирования, экологической безопасности. Некоторые штаммы рекомбинантных бактерий способны переключать на синтез чужеродного вещества, экспрессируемого геном, до 50 % своего синтетического потенциала. Такие штаммы — суперпродуценты целевых продуктов — уже получены и применяются в биотехнологической промышленности; они носят название промышленных штаммов. В качестве примера можно привести штаммы — суперпродуценты интерферона, интерлейкина, белков ВИЧ и др.

Некоторые штаммы микроорганизмов хорошо экспрессируют чужеродные гены, но плохо секретируют продукт в окружающую среду. В таких случаях приходится применять дезинтеграцию (разрушение) клетки с целью высвобождения из нее синтезированного продукта.

В некоторых случаях, несмотря на наличие экспрессии и секреции, продукт не удается получить, вернее собрать, из-за разрушения в процессе синтеза или после него протеазами и другими ингибиторами. Это прежде всего относится к низкомолекулярным пептидам.

С целью повышения уровня секреции целевого белка пользуются следующим приемом: к гену целевого белка присоединяют ген белка, хорошо секретируемого клеткой реципиента. Образующийся в результате такой манипуляции химерный белок, хорошо секретируемый клеткой, собирают и от него отщепляют целевой белок. Возможно также к гену целевого белка присоединить ген-индикатор, т. е. ген, кодирующий легко узнаваемый белок, в результате чего получают химерный индикаторный белок, а из него — целевой белок. В качестве индикатора можно использовать, например, галактозидазу.

6.5. Биологические препараты, полученные методом генетической инженерии

Из многих сотен препаратов, полученных методом генетической инженерии, в практику внедрена только часть: интерфероны, интерлейкины, фактор VIII, инсулин, гормон роста, тканевый активатор плазминогена, вакцина против гепатита В, моноклональные антитела для предупреждения отторжения при пересадках почки, диагностические препараты для выявления ВИЧ и др. Это обстоятельство можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, длительное время к этим препаратам и рекомбинантным штаммам микроорганизмов относились настороженно, опасаясь, что может произойти неуправляемое распространение экологически опасных рекомбинантных микроорганизмов. Однако в наши дни эти опасения практически сняты. Во-вторых, использование рекомбинантных штаммов продуцентов предусматривает разработку сложных технологических процессов по получению и выделению целевых продуктов. На разработку технологии получения препаратов методом генетической инженерии, доклинические и клинические испытания их обычно затрачивается значительно больше средств, чем на получение штамма. В-третьих, при получении препаратов методом генетической инженерии всегда возникает вопрос об идентичности активной субстанции, вырабатываемой рекомбинантным штаммом-продуцентом, природному веществу, т. е. требуется проведение исследовательских работ, направленных на доказательство идентичности, а также иногда решение дополнительных задач по приданию продукту природного характера.

Медицинские препараты, разрабатываемые методами современной биотехнологии

Тип препарата	*Применение*
Антикоагулянты и тромболитики	Тканевый активатор плазминогена, факторы VIII и IX
Колониестимулирующие факторы (КСФ)	Соматомедин С, гранулоцитный КСФ, макрофагальный КСФ
Иммуноцитокины	Интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухолей, миелопептиды, пептиды вилочковой железы
Гормоны	Гормон роста, инсулин, эритропоэтин
Ферменты	Липазы, протеазы
Вакцины	Против ВИЧ-инфекции, гепатита В, малярии и др.
Диагностикумы	Для выявления ВИЧ-инфекции, гепатита В, сифилиса и др.
Рецепторы	Т-4 лимфоцитов (белок СД-4) и др.
Моноклональные антитела (не для диагностических целей)	Для иммунотерапии опухолей, предупреждения реакций отторжения
Прочие	Триптофан, белок А, альбумин, поведенческие пептиды и др.

Однако метод генетической инженерии относится к числу перспективнейших при получении многих белковых биологических веществ, представляющих ценность для медицины. В области создания биологически активных веществ медицинского назначения с помощью метода генетической инженерии исследования продолжаются на следующем этапе — создаются препараты второго поколения, т. е. аналоги природных веществ, обладающих большей эффективностью действия.

При определении целесообразности и экономичности методов генетической инженерии для получения медицинских или других препаратов по сравнению с традиционными способами учитываются многие обстоятельства, в первую очередь доступность этого метода, экономичность его, качество получаемого препарата, новизна, безопасность проведения работ и др.

Метод генетической инженерии является единственным при получении препаратов, если природный микроорганизм или животные и растительные клетки не культивируются в промышленных условиях. Например, возбудитель сифилиса или малярийный плазмодий практически не растет на искусственных питательных средах. Поэтому для получения диагностических препаратов или вакцин прибегают к клонированию или синтезу генов протективных антигенов, их встраиванию в легко культивируемые бактерии. При выращивании этих рекомбинантных бак-

терий-реципиентов получают нужные антигены, на основе которых создают диагностический препарат или вакцину. Таким образом, уже производится вакцина против гепатита В. Ген HBs-антигена вируса гепатита встроен в дрожжевую клетку; при выращивании дрожжей образуется HBs-антиген, из которого готовят вакцину.

Метод генетической инженерии предпочтительнее также в том случае, когда микроорганизм высоко патогенен и опасен при промышленном производстве. Например, для получения из ВИЧ диагностических препаратов и вакцин предпочитают не выращивать вирус в больших количествах, а необходимые антигены получают методом генетической инженерии. К настоящему времени практически все основные антигены ВИЧ (p24, gp41, gp120 и др.) получены путем выращивания рекомбинантных штаммов E. coli или дрожжей, способных продуцировать эти антигены. На основе рекомбинантных белков уже созданы диагностические препараты для обнаружения СПИДа.

Метод генетической инженерии используют в том случае, когда исходное сырье для получения препарата традиционным способом является дефицитным или дорогостоящим. Например, лейкоцитарный α-интерферон получают из лейкоцитов донорской крови человека. Из 1 л крови получают 2—3 дозы высококонцентрированного интерферона. На курс лечения онкологического больного требуются сотни доз препарата. Следовательно, массовое производство и применение лейкоцитарного интерферона из крови нереально. Производство лейкоцитарного интерферона методом генетической инженерии значительно экономичнее и не требует дефицитного сырья (крови). Его получают путем выращивания рекомбинантных штаммов бактерий (E. coli, псевдомонад), способных продуцировать интерферон в результате встройки им гена α-интерферона. Из 1 л культуры рекомбинантных бактерий получают 100—150 доз лейкоцитарного интерферона с активностью 10^6 МЕ.

Получение природного инсулина — гормона для лечения диабета, основанное на извлечении его из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней, сдерживается дефицитом сырья. Кроме того, гормон имеет животное происхождение. Разработанный генетической инженерией метод получения человеческого инсулина путем выращивания рекомбинантного штамма E. coli решил проблему обеспечения больных этим жизненно важным препаратом. Такая же ситуация наблюдается и в отношении гормона роста человека, получаемого из гипофиза умерших людей. Этого гормона не хватало для лечения карликовости, быстрейшего заживления ран и т.д. Генетическая инженерия решила эту проблему: достаточно 1000 л культуры рекомбинантного штамма E. coli, чтобы получить количество гормона, достаточ-

ное для лечения карликовости, например, в такой большой стране, как США.

Большую группу иммуноцитокинов эндогенного происхождения (см. главу 9), играющих большую роль в регуляции иммунитета, кооперации иммунокомпетентных клеток и в связи с этим используемых для лечебных и профилактических целей при иммунодефицитах, опухолях, нарушениях работы иммунной системы, получают главным образом методом генетической инженерии, поскольку этот метод эффективнее традиционного. К иммуноцитокинам относят интерлейкины (насчитывают 18 разновидностей: ИЛ-1, ИЛ-2... ИЛ-18), миелопептиды, факторы роста, гормоны вилочковой железы. Все они являются пептидами, вырабатываемыми иммунокомпетентными клетками, и обладают биологическим действием, влияют на пролиферацию, дифференцировку или физиологическую активность иммунокомпетентных и других клеток (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов). Иммуноцитокины получают путем культивирования клеток (лимфоцитов, макрофагов и др.) на искусственных питательных средах. Однако процесс этот сложен, продукция иммуноцитокинов незначительна и не имеет практического значения. Поэтому для получения иммуноцитокинов применяют метод генетической инженерии. Уже созданы рекомбинантные штаммы E. coli и другие штаммы, продуцирующие интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6 и др.), фактор некроза опухолей, фактор роста фибробластов и др. Это значительно ускорило процесс внедрения иммуноцитокинов в практику.

Метод генетической инженерии используется для получения принципиально новых продуктов и препаратов, не существующих в природе. Например, только с помощью генетической инженерии можно получить рекомбинантные поливалентные живые вакцины, несущие антигены нескольких микроорганизмов. Получен рекомбинантный штамм вируса оспенной вакцины, продуцирующий HBs-антиген вируса гепатита В, бешенства, клещевого энцефалита. Такие живые вакцины называют векторными.

Метод генетической инженерии позволяет также заменить многие методы, основанные на получении продуктов in vivo, на способы получения этих продуктов in vitro. До последнего времени диагностические, лечебные и профилактические сыворотки получали из крови иммунизированных лошадей или вакцинированных людей-доноров. В настоящее время этот дорогой и непростой способ вытесняется гибридомной техникой получения антител. Эта техника основана на получении клеток-гибридом путем слияния В-лимфоцитов, взятых от иммунизированных животных и миеломных (раковых) клеток. Образующаяся гибридная клетка (гибридома) обладает способностью миеломной клетки быстро размножаться на искусственных питательных средах

и продуцировать при этом антитела (так же, как В-лимфоцит) к антигену, использованному для иммунизации.

Гибридомы, продуцирующие антитела, могут выращиваться в больших масштабах в культиваторах или специальных аппаратах. Поскольку образующиеся гибридомой антитела «произошли» от одной родоначальной клетки (В-лимфоцита), то они называются моноклональными антителами. Моноклональные антитела широко используются для создания диагностических препаратов, а также в некоторых случаях применяются с лечебной целью (в онкологии).

Многие фармакологические средства до сих пор получают путем переработки лекарственных трав. Для этого необходимо организовать сбор этих трав или выращивать их на плантации. Биотехнология и генетическая инженерия позволяют получать эти же природные фармакологические вещества путем выращивания в промышленных условиях культур клеток лекарственных растений. В настоящее время налажен выпуск таким способом десятков лекарственных средств, среди них женьшень, строфантин и др.

Глава 7

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. АНТИБИОТИКИ

7.1. Понятие о химиотерапии и антибиотиках

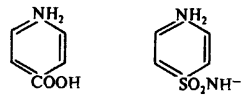
Химиотерапия — специфическое антимикробное, антипаразитарное лечение при помощи химических веществ. Эти вещества обладают важнейшим свойством — избирательностью действия против болезнетворных микроорганизмов в условиях макроорганизма.

Антибиотики (от греч. anti bios — против жизни) — химиотерапевтические вещества, продуцируемые микроорганизмами, животными клетками, растениями, а также их производные и синтетические продукты, которые обладают избирательной способностью угнетать и задерживать рост микроорганизмов, а также подавлять развитие злокачественных новообразований.

Основоположником химиотерапии является немецкий химик, лауреат Нобелевской премии П.Эрлих, который установил, что химические вещества, содержащие мышьяк, губительно действуют на спирохеты и трипаносомы, и получил в 1910 г. первый химиотерапевтический препарат — сальварсан (соединение мышьяка, убивающее возбудителя, но безвредное для микроорганизма).

В 1935 г. другой немецкий химик Г.Домагк обнаружил среди анилиновых красителей вещество — пронтозил, или красный стрептоцид, спасавший экспериментальных животных от стрептококковой инфекции, но не действующий на эти бактерии вне организма. За это открытие Г.Домагк был удостоен Нобелевской премии. Позднее было выяснено, что в организме происходит распад пронтозила с образованием сульфаниламида, обладающего антибактериальной активностью как in vivo, так и in vitro.

Механизм действия сульфаниламидов (сульфонамидов) на микроорганизмы был открыт Р.Вудсом, установившим, что сульфаниламиды являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК), участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты, необходимой для жизнедеятельности бактерий. Бактерии, используя сульфаниламид вместо ПАБК, погибают.



ПАБК Сульфаниламид

Первый природный антибиотик был открыт в 1929 г. английским бактериологом А.Флемингом. При изучении плесневого гриба Penicillium notatum, препятствующего росту бактериальной культуры, А. Флеминг обнаружил вещество, задерживающее рост бактерий, и назвал его пенициллином. В 1940 г. Г. Флори и Э. Чейн получили очищенный пенициллин. В 1945 г. А. Флеминг, Г. Флори и Э. Чейн стали Нобелевскими лауреатами.

В настоящее время имеется огромное количество химиотерапевтических препаратов, которые применяются для лечения заболеваний, вызванных различными микроорганизмами.

7.1.1. Классификация антибиотиков

За тот период, который прошел со времени открытия П.Эрлиха, было получено более 10 000 различных антибиотиков, поэтому важной проблемой являлась систематизация этих препаратов. В настоящее время существуют различные классификации антибиотиков, однако ни одна из них не является общепринятой.

В основу главной классификации антибиотиков положено их химическое строение (табл. 7.1).

Наиболее важными классами синтетических антибиотиков являются хинолоны и фторхинолоны (например, ципрофлоксацин), сульфаниламиды (сульфадиметоксин), имидазолы (метронидазол), нитрофураны (фурадонин, фурагин).

Таблица 7.1. **Классификация природных антибиотиков в зависимости от химической структуры**

Класс	Название класса	Представители
I	β-Лактамы	Пенициллины, цефалоспорины и др.
II	Макролиды	Эритромицин, азитромицин и др.
III	Аминогликозиды	Стрептомицин, канамицин, гентамицин, амикацин и др.
IV	Тетрациклины	Окситетрациклин, доксициклин и др.
V	Полипептиды	Полимиксины, бацитрацин и др.
VI	Полиены	Нистатин, амфотерицин В и др.
VII	Анзамицины	Рифампицин и др.
Дополнительный класс		Левомицетин, линкомицин, гризеофульвин и др.

Бóльшая часть антибиотиков имеет природное происхождение, и их основным продуцентом являются микробы. Микроорганизмы, находясь в своей естественной среде обитания — в основном в почве, производят антибиотики в качестве средства борьбы за существование с себе подобными.

В зависимости от источника получения различают шесть групп антибиотиков:

- антибиотики, полученные из грибов, например рода Penicillium (пенициллины, гризеофульвин), рода Cephalosporium (цефалоспорины) и т. д.;
- антибиотики, полученные из актиномицетов; группа включает около 80 % всех антибиотиков. Среди актиномицетов основное значение имеют представители рода Streptomyces, являющиеся продуцентами стрептомицина, эритромицина, левомицетина, нистатина и многих других антибиотиков;
- антибиотики, продуцентами которых являются собственно бактерии. Чаще всего с этой целью используют представителей родов Bacillus и Pseudomonas. Примерами антибиотиков данной группы являются полимиксины;
- бацитрацин;
- антибиотики животного происхождения; из рыбьего жира получают эктерицид;
- антибиотики растительного происхождения. К ним можно отнести фитонциды, которые выделяют лук, чеснок, другие растения. В чистом виде они не получены, так как являются

чрезвычайно нестойкими соединениями. Антимикробным действием обладают многие растения, например ромашка, шалфей, календула;

- синтетические антибиотики.

7.1.2. Способы получения антибиотиков

Существуют три способа получения антибиотиков.

Биологический синтез. Для получения антибиотиков этим способом используют высокопродуктивные штаммы микроорганизмов и специальные питательные среды, на которых их выращивают (см. главу 6). С помощью биологического синтеза получают, например, пенициллин.

Химический синтез. После изучения структуры некоторых природных антибиотиков стало возможным их получение путем химического синтеза. Одним из первых препаратов, полученных таким методом, был левомицетин. Кроме того, с помощью этого метода созданы все синтетические антибиотики.

Комбинированный метод. Этот метод представляет собой сочетание двух предыдущих: с помощью биологического синтеза получают антибиотик, выделяют из него так называемое ядро (например, 6-аминопенициллановую кислоту из пенициллина) и химическим путем добавляют к нему различные радикалы. Антибиотики, полученные с помощью этого метода, называются полусинтетическими. Например, полусинтетическими пенициллинами являются оксациллин, азлоциллин. Широко используются полусинтетические цефалоспорины, тетрациклины и др. Достоинством полусинтетических антибиотиков является чувствительность к ним устойчивых к природным антибиотикам микроорганизмов. Кроме того, это наиболее экономически выгодный способ производства антибиотиков: из одного природного антибиотика, стоимость получения которого очень высока, можно создать примерно 100 полусинтетических препаратов с разными свойствами.

7.1.3. Спектр и механизм действия антибиотиков

По спектру действия антибиотики делят на пять групп в зависимости от того, на какие микроорганизмы они оказывают воздействие. Кроме того, существуют противоопухолевые антибиотики, продуцентами которых также являются актиномицеты. Каждая из этих групп включает две подгруппы: антибиотики широкого и узкого спектра действия.

Антибактериальные антибиотики составляют самую

многочисленную группу препаратов. Преобладают в ней антибиотики широкого спектра действия, оказывающие влияние на представителей всех трех отделов бактерий. К антибиотикам широкого спектра действия относятся аминогликозиды, тетрациклины и др. Антибиотики узкого спектра действия эффективны в отношении небольшого круга бактерий, например полимиксины действуют на грациликутные, ванкомицин влияет на грамположительные бактерии.

В отдельные группы выделяют противотуберкулезные, противолепрозные, противосифилитические препараты.

Противогрибковые антибиотики включают значительно меньшее число препаратов. Широким спектром действия обладает, например, амфотерицин В, эффективный при кандидозах, бластомикозах, аспергиллезах; в то же время нистатин, действующий на грибы рода Candida, является антибиотиком узкого спектра действия.

Антипротозойные и антивирусные антибиотики насчитывают небольшое число препаратов.

Противоопухолевые антибиотики представлены препаратами, обладающими цитотоксическим действием. Большинство из них применяют при многих видах опухолей, например митомицин С.

Антибактериальное действие антибиотиков может быть бактерицидным, т. е. вызывающим гибель бактерий (например, у пенициллинов, цефалоспоринов), и бактериостатическим — задерживающим рост и развитие бактерий (например, у тетрациклинов, левомицетина). При увеличении дозы бактериостатические антибиотики могут также вызывать гибель бактерий. Аналогичными типами действия обладают противогрибковые антибиотики: фунгицидным и фунгиостатическим.

Обычно при тяжелых заболеваниях назначают бактерицидные и фунгицидные антибиотики.

Действие антибиотиков на микроорганизмы связано с их способностью подавлять те или иные биохимические реакции, происходящие в микробной клетке. В зависимости от механизма действия различают пять групп антибиотиков:

- ▲ антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки. К этой группе относятся, например, β-лактамы. Препараты этой группы характеризуются самой высокой избирательностью действия: они убивают бактерии и не оказывают влияния на клетки микроорганизма, так как последние не имеют главного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана. В связи с этим β-лактамные антибиотики являются наименее токсичными для макроорганизма;
- ▲ антибиотики, нарушающие молекулярную организа-

цию и синтез клеточных мембран. Примерами подобных препаратов являются полимиксины, полиены;

- ▲ антибиотики, нарушающие синтез белка; это наиболее многочисленная группа препаратов. Представителями этой группы являются аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, левомицетин, вызывающие нарушение синтеза белка на разных уровнях;
- ▲ антибиотики — ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот. Например, хинолоны нарушают синтез ДНК, рифампицин — синтез РНК;
- ▲ антибиотики, подавляющие синтез пуринов и аминокислот. К этой группе относятся, например, сульфаниламиды.

7.1.4. Побочное действие антибиотиков

Из полученных тысяч антибиотиков в клинической практике находят применение лишь 150—200 препаратов. Объясняется это тем, что многие антибиотики, будучи эффективными антимикробными средствами, оказывают выраженное отрицательное воздействие на организм и для лечения больных не могут быть использованы. Даже те несколько десятков употребляемых антибиотиков, как и все лекарственные препараты, обладают побочным действием на организм.

Различают несколько групп осложнений антибиотикотерапии.

Токсические реакции. Токсическое действие антибиотиков зависит от свойств препарата, его дозы, способа введения, состояния больного. Среди осложнений этой группы на первом месте стоит поражение печени. Подобным действием обладают, например, тетрациклины. Второе место занимают антибиотики с нефротоксическим действием, например аминогликозиды: повреждение печени и почек связано с их обезвреживающей и выделительной функциями. Аминогликозиды могут также вызывать необратимое поражение слухового нерва. Левомицетин может поражать органы кроветворения, он же обладает эмбриотоксическим действием. Цефалоспорины III поколения нарушают синтез витамина К, в результате чего возможны кровотечения. Наименее токсичен из применяемых антибиотиков пенициллин, однако при его длительном использовании возможно поражение ЦНС.

Для предупреждения токсического действия антибиотиков необходимо выбирать наиболее безвредные для данного больного препараты (не назначать, например, нефротоксичные антибиотики больному с поражением почек) и постоянно следить за состоянием органов, для которых антибиотик токсичен.

Дисбиозы. При использовании антибиотиков широкого спектра действия наряду с возбудителями заболевания, для уничто-

жения которых их применяют, погибают и некоторые представители нормальной микрофлоры, чувствительные к этим антибиотикам. Освобождается место для антибиотикорезистентных микроорганизмов, которые начинают усиленно размножаться и могут стать причиной вторичных эндогенных инфекций, как бактериальных, так и грибковых. Например, у больного стафилококковой пневмонией в результате антибиотикотерапии может развиться цистит, вызванный E. coli. Проявлением дисбиоза может стать также кандидамикоз (см. главу 14). Подавление антибиотиками нормальной микрофлоры приводит к нарушению ее антагонистической по отношению к патогенным микроорганизмам функции и может способствовать развитию различных заболеваний. Например, использование антибиотиков, подавляющих E. coli, делает организм более восприимчивым к дизентерии, холере, другим кишечным инфекциям.

Предупредить развитие дисбиоза невозможно, но вполне реально свести до минимума его последствия. Во-первых, по возможности следует использовать антибиотики узкого спектра действия; во-вторых, параллельно антибактериальным антибиотикам назначать противогрибковые препараты; в-третьих, для восстановления нормальной микрофлоры применять эубиотики (см. главу 9).

Действие на иммунитет. Применение антибиотиков может вызвать аллергические реакции, возникновение которых зависит от свойств препарата (наиболее сильными аллергенами являются пенициллин и цефалоспорины), способа введения и индивидуальной чувствительности больного. Аллергические реакции наблюдаются в 10 % случаев. Могут появиться сыпь, зуд, крапивница и др. Очень редко возникает такое тяжелое осложнение, как анафилактический шок (см. главу 9). Для предупреждения этих реакций антибиотики необходимо назначать с учетом индивидуальной чувствительности больного при обязательном тщательном наблюдении за больным после введения антибиотиков. При появлении аллергических реакций антибиотик отменяют.

Иммунодепрессивное действие. Например, левомицетин подавляет антителообразование, тетрациклин угнетает фагоцитоз. В последние годы при операциях по пересадке органов и тканей очень широко применяют циклоспорин, препятствующий их отторжению. Этот препарат был получен как противогрибковый антибиотик, но его иммунодепрессивное действие на Т-систему значительно превзошло его антимикробные свойства. Многие антибиотики оказывают отрицательное влияние на различные звенья иммунной системы, что вызывает необходимость назначать их очень осторожно.

Кроме непосредственного действия на иммунную систему, ан-

тибиотики при формировании иммунитета могут явиться причиной недостаточного антигенного воздействия микроорганизмов: в результате применения антибиотиков микроорганизмы погибают прежде, чем успевают выполнить свою антигенную функцию. Вследствие этого не вырабатывается полноценный иммунитет, что приводит к переходу заболевания в хроническую форму, возникновению реинфекций и рецидивов. Подобный эффект наблюдается при скарлатине, брюшном тифе и других заболеваниях.

Для профилактики данного осложнения можно использовать иммуноантибиотикотерапию (сочетанное применение антибиотика и соответствующей вакцины). В результате действия антибиотика погибают возбудители заболевания, действие вакцины приводит к формированию иммунитета.

Действие антибиотиков на микроорганизмы. Помимо неблагоприятного побочного влияния на макроорганизм, антибиотики могут вызывать нежелательные для человека изменения самих микроорганизмов.

Во-первых, у микроорганизмов могут изменяться морфологические, биохимические и другие свойства. Например, следствием антибиотикотерапии может быть образование L-форм бактерий. Микроорганизмы с измененными свойствами трудно распознавать, и, следовательно, сложно поставить диагноз больному, у которого они обнаружены.

Во-вторых, при лечении антибиотиками у бактерий формируется приобретенная антибиотикоустойчивость (резистентность). Врожденная, или видовая, устойчивость присуща бактериям от рождения и обусловлена таксономическими свойствами вида. Например, пенициллин не действует на микоплазмы, так как у них нет пептидогликана — мишени, на которую этот антибиотик влияет. Когда у популяции микроорганизмов появляются особи, которые устойчивы к более высокой концентрации антибиотика, чем остальные, то говорят о формировании приобретенной устойчивости. В некоторых случаях среди бактерий образуются антибиотикозависимые формы.

Антибиотикоустойчивые бактерии появляются вне зависимости от применения данного антибиотика; возможно существование антибиотикорезистентных особей к тем препаратам, которые еще не созданы. Использование нового антибиотика приводит к гибели антибиотикочувствительных и распространению антибиотикоустойчивых бактерий, т. е. антибиотик играет роль селективного фактора. Обычно уже через 1—3 года после создания и применения нового препарата появляются устойчивые к нему бактерии, а через 10—20 лет формируется полная резистентность. Нет ни одного антибиотика, к которому не возникали бы устойчивые формы.

Проблему приобретенной устойчивости можно рассматривать с двух сторон: генетической и биохимической.

Генетические аспекты приобретенной устойчивости. Возникновение антибиотикорезистентности может быть связано с изменениями в самой бактериальной хромосоме, возникающими в результате мутаций. Такой вид устойчивости называется хромосомной устойчивостью. Обычно в результате мутации у бактерий возникает резистентность к одному антибиотику. Передаваться хромосомная устойчивость может при всех видах генетического обмена.

Кроме того, возможно формирование внехромосомной устойчивости, что наблюдается значительно чаще. Внехромосомная резистентность связана с наличием R-плазмиды — фактора множественной лекарственной резистентности. R-плазмида несет сразу несколько генов, ответственных за устойчивость к нескольким антибиотикам. Бактериальная клетка может иметь несколько разных R-плазмид, что обусловливает возникновение полирезистентных штаммов. R-плазмиды могут передаваться от бактерии к бактерии с помощью конъюгации или трансдукции, возможна и межвидовая передача внехромосомной устойчивости. Определенную роль в возникновении внехромосомной устойчивости играют транспозоны.

Существуют три условия, при которых антибиотик может оказать бактерицидное или бактериостатическое действие на микробную клетку:

- антибиотик должен проникнуть в клетку;
- антибиотик должен вступить во взаимодействие с так называемой мишенью, т. е. структурой, которая выполняет важную для жизнедеятельности бактерий функцию (например, бактериальной рибосомой, ДНК и др.) и подавить эту функцию;
- антибиотик должен при этом сохранить свою структуру.

Если одно из этих условий не выполняется, бактерия приобретает устойчивость.

При передаче генетической информации клетка приобретает гены, ответственные за синтез тех или иных ферментов, в результате в клетке происходит изменение обычных биохимических реакций и нарушаются условия, необходимые для действия антибиотика.

Биохимические механизмы приобретенной устойчивости. Во-первых, может изменяться проницаемость клеточных мембран для антибиотика, как это наблюдается, например, при возникновении резистентности бактерий к тетрациклину. Во-вторых, происходят изменения мишени. Так, устойчивость к стрептомицину возникает вследствие изменения рибосомально-

го белка, к которому обычно присоединяется стрептомицин. В том и другом случае формирование резистентности связано с передачей маркеров, находящихся в бактериальной хромосоме.

Однако основной биохимический механизм возникновения антибиотикорезистентности — появление ферментов, превращающих активную форму антибиотика в неактивную. В результате их действия может происходить, например, фосфорилирование стрептомицина или ацетилирование левомицетина. Но самую важную роль в процессе образования устойчивости играют пептидазы — ферменты, вызывающие гидролиз антибиотиков. К ним относятся, например, β-лактамазы, которые разрушают β-лактамное кольцо. Так, до 98 % стафилококков образуют одну из β-лактамаз — пенициллиназу и поэтому обладают устойчивостью к пенициллину. Образование этих ферментов связано с R-плазмидами и транспозонами.

Проблема антибиотикоустойчивости, особенно проблема R-плазмид, чрезвычайно важна. Ее решение будет определять возможность использования антибиотиков в будущем.

Предупредить развитие антибиотикорезистентности нельзя, однако необходимо придерживаться некоторых правил, чтобы эту проблему не усугублять: применять антибиотики строго по показаниям; осторожно использовать их с профилактической целью; через 10—15 дней антибиотикотерапии с учетом того, что у микроорганизмов обычно существует перекрестная устойчивость к антибиотикам одной группы, производить смену антибиотика одной группы на антибиотик другой группы; по возможности использовать антибиотики узкого спектра действия; через определенное время производить смену антибиотика не только в отделении, больнице, но и регионе; ограниченно применять антибиотики в ветеринарии.

В том случае, если бактерии вырабатывают β-лактамазу, можно устранить ее действие, применяя ингибиторы β-лактамаз — сульбактам, тазобактам, клавулановую кислоту.

Еще одним отрицательным эффектом антибиотикотерапии является **инактивация других лекарственных препаратов.** Например, эритромицин стимулирует выработку ферментов печени, которые разрушают многие лекарства.

7.1.5. Принципы рациональной антибиотикотерапии

Микробиологический принцип. Антибиотики следует применять только по показаниям, когда заболевание вызвано микроорганизмами, в отношении которых существуют эффективные препараты. Для их подбора необходимо до назначения лечения взять у больного материал для исследования, выде-

лить чистую культуру возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам.

Чувствительность к антибиотикам, или антибиотикограмму, определяют с помощью методов разведения и диффузии (к ним относится метод бумажных дисков). Методы разведения являются более чувствительными: с их помощью выясняют, какой антибиотик эффективен по отношению к данному микроорганизму, и определяют его необходимое количество — минимальную подавляющую концентрацию (МПК).

Фармакологический принцип. При назначении антибиотика необходимо определить правильную дозировку препарата, необходимые интервалы между введением лекарственного средства, продолжительность антибиотикотерапии, методы введения. Следует знать фармакокинетику препарата, возможности сочетания различных лекарственных средств.

Как правило, лечение инфекционных болезней производится с помощью одного антибиотика (моноантибиотикотерапия). При заболеваниях с длительным течением (подострый септический эндокардит, туберкулез и др.) для предупреждения формирования антибиотикорезистентности применяют комбинированную антибиотикотерапию.

Клинический принцип. При назначении антибиотиков учитывают общее состояние больных, возраст, пол, состояние иммунной системы, сопутствующие заболевания, наличие беременности.

Эпидемиологический принцип. При подборе антибиотика необходимо знать, к каким антибиотикам устойчивы микроорганизмы в среде, окружающей больного (отделение, больница, географический регион). Распространенность устойчивости к данному антибиотику не остается постоянной, а изменяется в зависимости от того, насколько широко используется антибиотик.

Фармацевтический принцип. Необходимо учитывать срок годности и условия хранения препарата, так как при его длительном и неправильном хранении образуются токсичные продукты деградации.

Глава 8

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

8.1. Характеристика инфекционного процесса

Под названием «инфекция» подразумевают проникновение микроорганизма в макроорганизм и его размножение в нем, в результате чего возникает инфекционный процесс, который в зависимости от свойств возбудителя и формы его взаимодействия с макроорганизмом может иметь различные проявления: от бессимптомного носительства до тяжелейших форм инфекционного заболевания с летальным исходом. Наиболее выраженная форма инфекционного процесса называется инфекционной болезнью, для которой характерно наличие определенного возбудителя, инкубационного периода, специфичных для данной болезни симптомов и иммунного ответа. Название болезни обычно включает название возбудителя (вид, род или семейство) с добавлением суффиксов -оз, -ез или -аз. Например, сальмонелла — сальмонеллез, риккетсия — риккетсиоз, амеба — амебиаз.

В результате инфекции, т.е. проникновения патогенного микроорганизма в макроорганизм, размножения в нем, высвобождения продуктов метаболизма (ферменты, токсины) и действия их на макроорганизм нарушаются нормальные физиологические процессы, постоянство внутренней среды (гомеостаз). Макроорганизм, мобилизуя присущие ему неспецифические и специфические механизмы защиты, стремится уменьшить или полностью ликвидировать патогенную деятельность возбудителя, восстановить нарушенный гомеостаз. В большинстве случаев восстановление гомеостаза сопровождается приобретением организмом нового качества — иммунитета.

Возбудителями инфекционных болезней являются вирусы, прионы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты. Все они являются паразитами. Паразитизм — форма отношений между двумя организмами разных видов, из которых один, называемый паразитом, использует другого, именуемого хозяином, как источник питания и место постоянного или временного обитания. Свойство паразитизма генетически закреплено за видом и передается по наследству. К паразитам относятся все возбудители инфекционных (из мира растений) и инвазионных (из мира животных) болезней человека.

Патогенные (болезнетворные) микроорганизмы произошли, по-видимому, от сапрофитов, приспособившихся в процессе эволюции к паразитическому типу питания в различных тканях и органах животного организма. Патогенность — видовой при-

знак, передающийся по наследству, закрепленный в геноме микроорганизма, в процессе эволюции паразита, т. е. это генотипический признак, отражающий потенциальную возможность микроорганизма проникать в макроорганизм (инфективность) и размножаться в нем (инвазионность), вызывать комплекс патологических процессов, возникающих при заболевании. Фенотипическим признаком патогенного микроорганизма является его вирулентность, т. е. свойство штамма, которое проявляется в определенных условиях (при изменчивости микроорганизмов, изменении восприимчивости макроорганизма и т.д.). Вирулентность можно повышать, понижать, измерять, т.е. она является мерой патогенности. Количественные показатели вирулентности могут быть выражены в DLM (минимальная летальная доза), DL_{50} (доза, вызывающая гибель 50 % экспериментальных животных). При этом учитывают вид животных, пол, массу тела, способ заражения, срок гибели.

Организм человека или животного, находящийся в состоянии инфекции, называют инфицированным, а предметы окружающей среды, на которые попали возбудители, называют загрязненными, или контаминированными.

Для инфекционного заболевания характерны определенные стадии развития:

- ▲ инкубационный период — время, которое проходит с момента заражения до начала клинических проявлений болезни. В зависимости от свойств возбудителя, иммунного статуса макроорганизма, характера взаимоотношений между макро- и микроорганизмом инкубационный период может колебаться от нескольких часов до нескольких месяцев и даже лет;
- ▲ продромальный период — время появления первых клинических симптомов общего характера, неспецифических для данного заболевания, например слабость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита и т. д.;
- ▲ период острых проявлений заболевания — разгар болезни. В это время проявляются типичные для данного заболевания симптомы: температурная кривая, высыпания, местные поражения и т. п.;
- ▲ период реконвалесценции — период угасания и исчезновения типичных симптомов и клинического выздоровления.

Не всегда клиническое выздоровление сопровождается освобождением макроорганизма от микроорганизмов. Иногда на фоне полного клинического выздоровления практически здоровый человек продолжает выделять в окружающую среду патогенные микроорганизмы, т.е. наблюдается острое носительство, иногда переходящее в хроническое носительство (при брюшном тифе — пожизненное).

Заразность инфекционной болезни — свойство передавать возбудителя от инфицированного к здоровому восприимчивому организму. Инфекционные болезни характеризуются воспроизводством (размножением) заразного начала, способного вызвать инфекцию у восприимчивого организма.

Инфекционные заболевания широко распространены среди населения. По массовости они занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Инфекционные болезни отрицательно влияют на здоровье людей и наносят значительный экономический ущерб. Существуют кризисные инфекционные болезни (например, ВИЧ-инфекция), которые в силу своей высокой эпидемичности и летальности угрожают всему человечеству.

Инфекционные болезни различают по степени распространенности среди населения; условно их можно разделить на пять групп:

- имеющие наибольшую распространенность (более 1000 случаев на 100 000 населения) — грипп, ОРВИ;
- широко распространенные (более 100 случаев на 100 000 населения) — вирусный гепатит А, шигеллезы, острые кишечные заболевания неустановленной этиологии, скарлатина, краснуха, ветряная оспа, эпидемический паротит;
- часто встречающиеся (10—100 случаев на 100 000 населения) — сальмонеллезы без брюшного тифа, гастроэнтероколиты установленной этиологии, вирусный гепатит В, коклюш, корь;
- сравнительно малораспространенные (1—10 случаев на 100 000 населения) — брюшной тиф, паратифы, иерсиниозы, бруцеллез, менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, геморрагические лихорадки;
- редко встречающиеся (менее 1 случая на 100 000 населения) — полиомиелит, лептоспироз, дифтерия, туляремия, риккетсиозы, малярия, сибирская язва, столбняк, бешенство.

Возникновение инфекционного заболевания зависит от многих факторов: патогенности и вирулентности микроорганизма, его дозы, способа и пути проникновения, состояния макроорганизма. Факторы вирулентности определяют способность микроорганизмов прикрепляться (адсорбироваться) на клетках (адгезия), размножаться на их поверхности (колонизация), проникать в клетки (пенетрация), противостоять факторам неспецифической резистентности и иммунной защиты организма (агрессия). Начальной стадией инфекционного процесса является проникновение микроорганизмов во внутреннюю среду организма путем преодоления ими механических барьеров (кожа, слизистые оболочки, бактерицидные и бактериостатические вещества кожи, пищеварительного тракта — ферменты, соляная кислота

желудка и т.д.). При этом микроорганизмы могут проникать через кожу и слизистые оболочки, респираторный, желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему и т.д.

Следующими стадиями являются адгезия и колонизация, связанные с прикреплением микроорганизмов на чувствительные клетки с последующим размножением возбудителя на поверхности этих клеток. Механизм адгезии основан или на физико-химическом взаимодействии между клетками возбудителя и макроорганизма (ван-дер-ваальсовы силы), или на специфическом взаимодействии с адгезинами — химическими группировками, расположенными на поверхности микробных клеток, соответствующих рецепторам клеток хозяина. У каждого вида и даже штамма микроорганизма имеются свои адгезины, обладающие уникальными структурами, что обеспечивает высокую специфичность взаимодействия бактериальной клетки с клеткой хозяина. С этим связана тропность бактерий, т.е. избирательность связывания микроорганизмов с теми или иными клетками организма, например сродство к эпителию респираторного тракта, кишечному эпителию, нервным клеткам и т.д.

Адгезины многих бактерий отдела Gracillicutes связаны с фимбриями, у бактерий отдела Firmicutes адгезины в основном представляют собой белки и липотейхоевые кислоты клеточной стенки.

Все вирусы, а также некоторые виды патогенных бактерий могут пенетрировать (проникать) внутрь клеток макроорганизма. В эпителиальные клетки проникают шигеллы, некоторые серовары эшерихий, где они, размножаясь, разрушают клетки с образованием эрозий слизистой оболочки кишечника. Процесс проникновения вируса в клетки — многоэтапный сложный процесс (см. главу 3).

Взаимодействие микро- и макроорганизма может привести к подавлению неспецифических факторов защиты. Агрессия осуществляется за счет структур бактериальной клетки: капсулы, клеточной стенки, липополисахаридов грамотрицательных бактерий, которые подавляют миграцию лейкоцитов, препятствуют фагоцитозу. Для подавления иммунитета патогенные микроорганизмы продуцируют ферменты: протеазы, разрушающие иммуноглобулины; коагулазу, свертывающую плазму крови; фибринолизин, растворяющий сгустки фибрина; лецитиназу, растворяющую лецитин в оболочках клеток человека.

Одним из мощных факторов агрессии являются токсины, играющие основную роль в патогенезе инфекционного процесса. Бактериальные токсины могут быть секретируемыми (экзотоксин) и несекретируемыми (эндотоксин).

По механизму действия экзотоксины делятся на четыре типа.

- ▲ Цитотоксины блокируют синтез белка на субклеточном уровне. Например, дифтерийный гистотоксин полностью угнетает действие фермента трансферазы II, ответственной за элонгацию (удлинение) полипептидной цепи на рибосоме.
- ▲ Мембранотоксины повышают проницаемость поверхностной мембраны эритроцитов (гемолизин) и лейкоцитов (лейкоцидины), разрушая их.
- ▲ Функциональные блокаторы — токсины, блокирующие функции определенных тканевых систем. Энтеротоксины (холероген и др.) активируют аденилатциклазу, что приводит к повышению проницаемости стенки тонкой кишки и повышению выхода жидкости в ее просвет, т.е. диарее. Нейротоксины (тетаноспазмин столбнячной палочки и др.) блокируют передачу нервных импульсов в клетках спинного мозга.
- ▲ Эксфолиатины и эритрогенины образуются некоторыми штаммами золотистого стафилококка и скарлатинозного стрептококка.

Отдельные участки белковой молекулы этих токсинов имитируют структуры субъединиц гормонов, ферментов, нейроме-

Таблица 8.1. **Характеристика бактериальных экзо- и эндотоксинов**

Свойства	Экзотоксины	Эндотоксины
Химическая природа	Белки (9—19 аминокислот)	ЛПС с белком
Происхождение	Выделяются в процессе жизнедеятельности. Чаще грамположительные бактерии	Связаны со структурами бактерий; выделяются при разрушении клетки. Чаще грамотрицательные бактерии
Отношение к температуре	Термолабильны	Термостабильны
Степень ядовитости	Очень токсичны	Менее ядовиты
Скорость действия	После интубации 18—72 ч	Довольно быстро
Специфичность действия	Выражена	Лишена тропизма
Отношение к химическим веществам	Чувствительны к спирту, кислотам, щелочам, пищеварительным ферментам, при действии формалина переходят в анатоксин	Мало чувствительны к химическим веществам, не переходят в анатоксины
Антигенные свойства	Активные антигены	Слабые антигены

диаторов макроорганизма и блокируют функциональную активность этих соединений.

Эндотоксины отличаются от экзотоксинов меньшей специфичностью действия, меньшей токсичностью, большей термостабильностью. Эндотоксины угнетают фагоцитоз, вызывают одышку, диарею, падение сердечной деятельности, понижение температуры тела. Малые дозы эндотоксина могут вызывать обратный эффект. Эндотоксины активируют комплемент по альтернативному пути (табл. 8.1).

Многие факторы вирулентности бактерий (адгезия, колонизация, пенетрация, инвазия, подавление неспецифической и иммунной защиты макроорганизма) контролируются хромосомными и плазмидными генами. R-плазмиды детерминируют не только множественную резистентность к разным антибиотикам, но и их токсигенность. Токсинообразование детерминируется хромосомными генами или различными плазмидами (F, R, Col и др.), содержащими tox-транспозоны или умеренные фаги. Утрата плазмидных (в отличие от хромосомных) генов не приводит к гибели бактериальной клетки.

В условиях макроорганизма на фоне химиотерапии может происходить селекция антибиотикоустойчивых маловирулентных штаммов, предсуществующих в гетерогенной популяции. Механизм селекции осуществляется при отборе авирулентных и высоковирулентных штаммов.

Инфекционный процесс может протекать в различных клинических формах. Их проявления обозначают специальными терминами.

Сепсис — генерализованная форма инфекции. Характеризуется размножением возбудителя в крови вследствие снижения иммунных механизмов. При возникновении вторичных гнойных очагов во внутренних органах развивается септикопиемия, а при массированном поступлении в кровь бактерий и их токсинов может развиваться бактериемический или токсико-септический шок. Одной из стадий в патогенезе некоторых инфекционных болезней являются бактериемия и вирусемия. Они отличаются от сепсиса тем, что возбудители не размножаются в крови, а кровь выполняет транспортную функцию для микроорганизма. При некоторых протозойных инфекциях наблюдается циклическое размножение в крови паразитов (малярия, трипаносомоз).

Инфекционное заболевание, вызванное одним видом микроорганизмов, называют моноинфекцией, а двумя или более видами (многие респираторные инфекции, внутрибольничные инфекции) — смешанной (микст-)инфекцией. От смешанных инфекций отличают вторичную инфекцию, когда к первоначальной, основной, уже развившейся инфекционной

болезни присоединяется другая, вызываемая новым возбудителем (на фоне брюшного тифа может возникнуть пневмония, бактериальная или вирусная). Реинфекция — повторное заражение тем же возбудителем (после некоторых заболеваний стойкий иммунитет не образуется). Если инфицирование тем же возбудителем происходит до выздоровления, возникает суперинфекция.

Иногда клинические симптомы болезни появляются вновь без повторного инфицирования — за счет активации оставшихся в макроорганизме возбудителей (возвратный тиф, остеомиелит, сыпной тиф, болезнь Бриля). В таких случаях говорят о рецидиве болезни. Инфекционное заболевание может сопровождаться полным набором характерных для него симптомов (манифестная форма) либо симптомы заболевания могут быть слабо выражены (инаппарантная форма) или протекать с неполным набором симптомов (абортивная форма). Иногда после перенесенного заболевания формируется реконвалесцентное носительство, когда физиологические показатели здоровья возвращаются к норме, но больной продолжает выделять жизнеспособных возбудителей.

8.2. Основные эпидемиологические понятия

Эпидемиология — это наука, изучающая условия возникновения и механизмы распространения эпидемического процесса, а также совокупность противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение инфекционных заболеваний, циркулирующих в человеческом коллективе.

Эпидемический процесс включает три взаимосвязанных обязательных элемента:

- ▲ источник инфекции;
- ▲ механизм передачи инфекции;
- ▲ восприимчивый коллектив людей.

Исключение любого из перечисленных элементов прерывает эпидемический процесс.

Источник инфекции представляет собой биологический или абиологический объект, являющийся естественной средой обитания, размножения патогенных микробов. Это может быть человек (больной или носитель), животные (больные или носители) и некоторые объекты внешней среды, где при благоприятных условиях (температура, влажность, питательная среда) возможно размножение возбудителей болезни. Болезни, при которых источником инфекции является человек, называются антропонозами; если источником инфекции являются живот-

ные, — зоонозами; а в тех случаях, когда болезнетворный микроб размножается в окружающей среде, болезни называют сапронозами. У сапронозов первый и второй элементы эпидемической цепочки как бы сливаются воедино.

Известный российский ученый Л. В. Громашевский разработал закономерность механизма передачи инфекции из инфицированного организма в неинфицированный, связал механизм передачи инфекции с локализацией патологического очага в инфицированном организме и на этой основе разработал классификацию инфекционных болезней, принятую во всем мире:

- ▲ группа I — болезни с фекально-оральным механизмом передачи (дизентерия, холера и т. д.);
- ▲ группа II — болезни с аэрогенным (респираторным) механизмом передачи (дифтерия, корь и т. д.);
- ▲ группа III — болезни с трансмиссивным механизмом передачи (сыпной тиф, малярия и т. д.);
- ▲ группа IV — болезни с контактным механизмом передачи (сифилис, гонорея и т. д.).

Последователи Л. В. Громашевского расширили разработанную им схему, добавив в нее искусственный парентеральный механизм заражения (шприцы, плохо стерилизованные медицинские инструменты и т. п.), а также вертикальный механизм передачи, при котором возбудитель может через зародышевые клетки передаваться плоду; разделили каждую группу на антропонозный и зоонозный ряд. В рамках одного механизма передачи могут действовать различные пути передачи (пищевой, водный и др.). В рамках пищевого пути передачи могут действовать отдельные факторы передачи (молоко, мясо и т. д.).

Третий элемент эпидемического процесса составляет восприимчивость к данной инфекции конкретного коллектива. В понятие коллективной невосприимчивости входят не только иммунная прослойка населения (количество невосприимчивых людей из 100 членов коллектива), но и социальные условия жизни, уровень питания и т. д.

Противоэпидемические и профилактические мероприятия обычно направлены на все три звена эпидемической цепи: на первый элемент — раннее выявление, диагностика, изоляция (в стационаре или на дому), карантинные меры — дератизация; на второй элемент — дезинфекция в очаге болезни, дезинфекция питьевой воды, обеззараживание нечистот, организация санитарно-противоэпидемического режима в медицинских учреждениях, отпугивание и уничтожение членистоногих переносчиков болезней (инсектициды и репелленты, противомоскитные сетки); на третий элемент — плановая и по эпидемиологичес-

ким показаниям активная иммунизация, экстренная (применение антибиотиков) и пассивная иммунизация.

Это общая схема, но при каждой болезни медицинская служба делает различные акценты. Например, при борьбе с дизентерией (и большинством кишечных инфекций) акцент противоэпидемических мероприятий смещается на второй элемент эпидемической цепи, при борьбе с дифтерией — на третий элемент (массовая вакцинация), что, конечно, не исключает воздействия и на другие элементы эпидемического процесса.

Интенсивность эпидемического процесса выражается в интенсивных показателях заболеваемости (смертности): количество заболевших (умерших) на 10 000 (или 100 000) населения с указанием названия болезни, территории и исторического отрезка времени.

Эпидемиологи различают три степени интенсивности эпидемического процесса.

Спорадическая заболеваемость — обычный уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в данный исторический отрезок времени (например, заболеваемость брюшным тифом в городе N. в 1988 г. составила 2 на 100 000 населения).

Эпидемия — уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень спорадической заболеваемости (например, заболеваемость брюшным тифом в городе N. в 1976 г. составила 200 на 100 000 населения).

Пандемия — уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени, резко превышающий уровень эпидемий. Как правило, такой высокий уровень заболеваемости трудно удержать в рамках определенного географического региона, и заболеваемость обычно быстро распространяется, захватывая новые и новые географические зоны (например, пандемия холеры, гриппа и др.). Не исключена возможность пандемии какого-либо заболевания в строгих географических рамках. Например, пандемия сыпного тифа в период гражданской войны в России (1918—1922), которая не вышла за границы России.

Эндемия — не характеризует интенсивность эпидемического процесса. Это понятие включает в себя относительную частоту заболевания данной нозологической формой на данной географической территории. Различают эндемию природно-очаговую, связанную с природными условиями и ареалом распространения переносчиков и резервуаров инфекции (например, желтая лихорадка, чума и др.), и эндемию статистическую, обусловленную комплексом климатогеографических и социально-экономических факторов (например, холера в Индии и др.).

Конвенционные (карантинные) болезни — наиболее опасные болезни, склонные к быстрому распространению. Система информации и меры профилактики в этих случаях обусловлены международными соглашениями (конвенцией). Это касается, например, чумы, холеры, оспы, желтой лихорадки.

Глава 9

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

9.1. Сущность и роль иммунитета

Под иммунитетом (от лат. immunitas — освобождение, избавление от чего-либо) в биологии и медицине понимают комплекс реакций организма, направленных на сохранение его структурной и функциональной целостности при воздействии на организм генетически чужеродных веществ, как поступающих извне, так и образующихся внутри организма. Для поддержания и сохранения постоянства внутренней среды организма, так называемого гомеостаза, у позвоночных сформировалась специальная иммунная система, состоящая из лимфоидной ткани. К генетически чужеродным веществам относится огромное по разнообразию число биологически активных макромолекул, способных влиять на биологические процессы организма. Как правило, эти чужеродные вещества имеют органическое происхождение (белки, полисахариды и их комплексы, нуклеиновые кислоты); они получили название антигенов. Чужеродные вещества по своей структуре отличаются от собственных антигенных макромолекул, из которых состоит организм, так как последние генетически детерминированы, т.е. наследственно закреплены за каждым видом и индивидом. Именно в связи с этим чужеродные вещества, обладающие свойствами антигенов, способны нарушить в организме биохимические функции и процессы, приводящие к структурным и функциональным изменениям.

К антигенам не относятся низкомолекулярные вещества органической и неорганической природы, которые входят как структурные компоненты в клетки и ткани организма или образуются в норме в результате обмена веществ (например, аминокислоты, жирные кислоты, хлорид натрия, этанол и др.).

Количество антигенов, окружающих человека, огромно. Это белки, полисахариды или их комплексы с другими веществами, имеющие растительное, животное, в том числе и микробное, происхождение, а также искусственно синтезированные хими-

ческие вещества. Антигены могут попадать в организм через дыхательные пути (вдыхание пыльцы растений, микробной пыли и т. д.), пищеварительный тракт (с пищей и водой), всасываться через кожные и слизистые покровы. Антигены, не свойственные организму, могут образовываться также в процессе жизнедеятельности в результате того или иного патологического процесса (возникновение опухолевых клеток, генетические аномалии и т. д.).

Основная функция иммунной системы — распознавание «чужих» антигенов, т. е. способность отличить «чужой» антиген от «своего» и обезвредить его. Иными словами, иммунная система выполняет функцию иммунного надзора, находя и обезвреживая чужеродные антигенные вещества. Поэтому роль иммунитета чрезвычайно велика не только в поддержании гомеостаза, сохранении индивидуальности и биологического вида, но и в защите и предохранении организма от многих болезней как инфекционной, так и неинфекционной природы.

9.2. Иммунология и ее задачи

Изучением сущности и функционирования иммунной системы занимается иммунология — общебиологическая и медицинская наука, изучающая способы и механизмы защиты организма от генетически чужеродных веществ (т.е. антигенов) экзогенного и эндогенного происхождения с целью поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, индивидуальной и видовой биологической самостоятельности.

В зависимости от способа и объекта познания иммунологию можно разделить на общую и частную. Общая иммунология изучает процессы иммунитета на молекулярном, клеточном и организменном уровнях, генетику и эволюцию иммунитета, регуляцию иммунитета на всех уровнях. Частная иммунология изучает способы и методы профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней (иммунопрофилактика, вакцинология); злокачественных опухолей (иммуноонкология); условия, способствующие пересадке чужеродных органов и тканей (трансплантационная иммунология); извращенные реакции на антигены (аллергология, иммунопатология); влияние на иммунную систему факторов окружающей среды (экологическая иммунология). Выделяют также иммунологию матери и плода, иммуногематологию и другие разделы иммунологии.

Следовательно, иммунология решает важнейшие проблемы клинической и профилактической медицины: борьба с инфекционными и онкологическими болезнями, аллергией, аутоиммунными болезнями; пересадка органов и тканей; устранение не-

благоприятных воздействий на организм экологических факторов и др.

С помощью новейшего направления иммунологии — иммунобиотехнологии — решаются задачи сознания и производства многочисленных диагностических, профилактических и лечебных иммунных препаратов.

9.3. Краткая история развития иммунологии

Около 200 лет назад английский врач Э. Дженнер впервые успешно применил для предохранения от оспы человека вакцинацию вирусом коровьей оспы. Однако это наблюдение было чисто эмпирическим. Поэтому возникновение иммунологии как науки связано с именами выдающегося французского ученого Л. Пастера (1822—1895), который заложил принципы вакцинации и создания невосприимчивости к инфекционным болезням, а также русского ученого И. И. Мечникова, открывшего явления фагоцитоза и по праву считающегося основоположником клеточной иммунологии.

Большую роль в развитии иммунологии сыграли немецкий ученый-химик П. Эрлих, разработавший гуморальную теорию иммунитета и учение об антителах; Ж. Борде и Н. Ф. Чистович, описавшие тканевые антигены и таким образом положившие начало трансплантационной иммунологии; австрийский ученый К. Ландштейнер, открывший изоантигены и группы крови и являющийся основоположником иммуногенетики; П. Медавар и М. Гашек, открывшие явление толерантности; австралийский иммунолог Ф. Бернет, сформулировавший клонально-селекционную теорию иммунитета; Л. А. Зильбер, открывший антигены опухолей и стоявший у истоков иммуноонкологии, и ряд других ученых.

Современный этап развития иммунологии характеризуется огромными достижениями в области расшифровки молекулярно-генетических и клеточных механизмов иммунитета. К настоящему времени установлены структура антител (Д. Эдельман и Р. Портер); роль и основные механизмы функционирования Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, а также кооперативные взаимодействия между ними; генетический контроль иммунного ответа (Ф. Бернет, Ж. Миллер, Б. Бенацерраф, Р. В. Петров и др.); механизмы регуляции иммунных взаимодействий (иммуноцитокины); роль вилочковой железы как органа иммунитета. Расшифрованы многие механизмы тканевой совместимости. Создано учение об иммунодефицитах и иммунном статусе, получила развитие иммуногенетика. Иммунология проникла буквально во все биологические и медицинские дисциплины. Она является одной из ведущих наук, с помощью которой расшифровываются ме-

ханизмы многих биологических процессов, разрабатываются способы профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней человека и животных.

О важном биологическом и медицинском значении иммунологии свидетельствует тот факт, что за открытия в области иммунологии многие ученые удостоены Нобелевской премии (И. И. Мечников, П. Эрлих, К. Ландштейнер, Ж. Борде, Ф. Бернет, П. Медавар, Д. Эдельман, Р. Портер, Д. Келлер, Ц. Мильштейн, С. Тонегава и многие другие).

9.4. Иммунная система. Иммунокомпетентные клетки

Иммунная система представлена лимфоидной тканью. Это специализированная, анатомически обособленная ткань, разбросанная по всему организму в виде различных лимфоидных образований. К лимфоидной ткани относятся вилочковая, или зобная, железа, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы (групповые лимфатические фолликулы, или пейеровы бляшки, миндалины, подмышечные, паховые и другие лимфатические образования, разбросанные по всему организму), а также циркулирующие в крови лимфоциты (рис.9.1). Лимфоидная ткань состоит из ретикулярных клеток, составляющих остов ткани, и лимфоцитов, находящихся между этими клетками. Основными функциональными клетками иммунной системы являются лимфоциты, подразделяющиеся на Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции. Общее число лимфоцитов в человеческом организме достигает 10^{12}, а общая масса лимфоидной ткани составляет примерно 1—2 % от массы тела.

Лимфоидные органы делят на центральные (первичные) и периферические (вторичные). К центральным относят вилочковую железу и костный мозг, так как клетки этих лимфоидных образований осуществляют инструктивные функции, обеспечивая иммунологическую компетентность клеток-предшественников, а также выполняют регуляторные функции. У птиц центральным органом иммунитета является сумка Фабрициуса. Вилочковая железа формирует (инструктирует) Т-лимфоциты, а костный мозг человека и сумка Фабрициуса (bursa Fabricii) у птиц формируют В-лимфоциты.

К периферическим органам относят селезенку, лимфатические узлы и скопления лимфоидных тканей по всему организму. Клетки периферических органов непосредственно осуществляют реакции клеточного и гуморального иммунитета (образование антител, цитотоксическая, киллерная функция и др.) и поэтому называются иммунокомпетентными клетками (иммуноцитами).

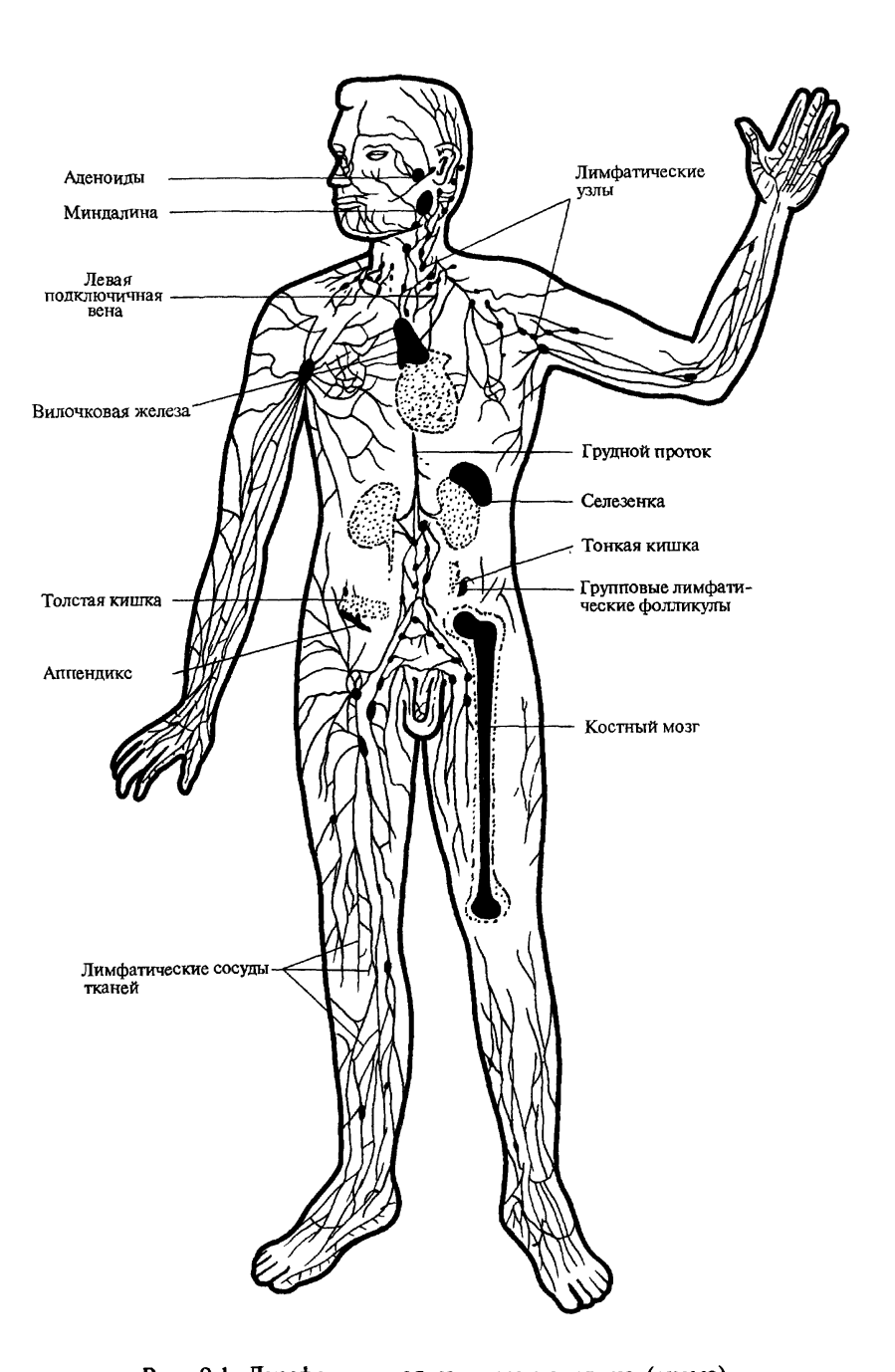


Рис. 9.1. Лимфатическая система человека (схема).

Вилочковая железа — центральный орган лимфоцитопоэза позвоночных. Эта железа появляется в период внутриутробного развития и к моменту рождения достигает массы 10—15 г, окончательно созревая к пятому году жизни и достигая максимальных размеров (30—40 г) к 10—12 годам; после 30 лет начинается обратное развитие железы.

В корковом веществе вилочковой железы стволовые клетки костного мозга превращаются в тимоциты на разных стадиях дифференцировки. По мере созревания они покидают железу через лимфатические сосуды и попадают в кровь. Клеточный цикл протекает в железе в течение 4—6 ч, а полный обмен всей популяции тимоцитов завершается за 4—6 дней. Кроме того, в железе секретируются гормоноподобные вещества: тимозин, тимопоэтин и другие лимфоцитокины, способствующие созреванию Т-лимфоцитов.

Дети с врожденным отсутствием вилочковой железы нежизнеспособны из-за иммунологической некомпетентности лимфоцитов. При удалении железы у взрослых, а также при старении снижается функция иммунитета. Иногда отмечаются врожденные поражения железы — гипоплазия (синдром Ди Джорджи), иммунологическая недостаточность с тимомой, агаммаглобулинемия Брутона и др.

В костном мозге формируются клетки-предшественники, полипотентные стволовые клетки костного мозга человека и других млекопитающих, которые затем трансформируются в Т- и В-лимфоциты или другие клетки крови, что позволяет считать его центральным органом иммунитета.

Групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки) — это скопление лимфоидной ткани в слизистой оболочке тонкой кишки. Их продукция в значительной степени обеспечивает местный иммунитет слизистой оболочки кишечника и регулирует видовой состав его микрофлоры.

Небные миндалины представляют собой скопление лимфоидных элементов глоточного кольца, защищают верхние дыхательные пути от возникновения воспалительных заболеваний и регулируют нормофлору полости рта и носоглотки.

Лимфатические узлы — мелкие округлые образования по ходу лимфатических сосудов; 95 % лимфоцитов в лимфатических узлах постоянно циркулируют в лимфатических и кровеносных сосудах.

В селезенке существуют Т- и В-зависимые зоны расположения лимфоцитов. В селезенке в основном концентрируются плазматические клетки — продуценты антител.

В слизистом и подслизистом слое аппендикса имеются скопления лимфоидной ткани, состоящие из лимфатических фолликулов.

Лимфоидные скопления образуются в слизистой оболочке гортани, бронхов, в почках, коже при воспалительных заболеваниях соответствующей локализации.

Кровь относится к периферическим органам иммунитета. В ней циркулируют Т- и В-лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты. Лимфоциты составляют 30 % от числа лейкоцитов.

Родоначальницей большинства клеток крови, в том числе и лимфоцитов, является полипотентная стволовая клетка костного мозга (морфологически не идентифицируется), которая при дифференцировке и пролиферации может превращаться в предшественников Т- и В-лимфоцитов. Предшественники Т-лимфоцитов мигрируют в вилочковую железу, где под влиянием тимозина, тимопоэтина и других медиаторов созревают и дифференцируются, образуя разновидности лимфоцитов: Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-эффекторы. Предшественники В-лимфоцитов мигрируют в костный мозг и превращаются в костномозговые В-лимфоциты, которые затем переходят в плазматические клетки, продуцирующие антитела (рис. 9.2).

Макрофаги, гранулоциты также происходят от общего предшественника — кроветворной стволовой клетки.

Ведущая эффекторная роль в деятельности иммунной системы принадлежит мигрирующим лимфоцитам. Лимфоцит является функциональным элементом в реакциях клеточного иммунитета, предшественником плазматической клетки, продуцирующей иммуноглобулины, носителем иммунологической памяти, индуктором иммунологической толерантности (неотвечаемости на антиген).

Т-лимфоциты обеспечивают клеточные формы иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа, трансплантационный иммунитет, противоопухолевый иммунитет и т. д.), а В-лимфоциты отвечают за гуморальный иммунитет (все виды антителообразования). Т- и В-системы лимфоцитов взаимодействуют между собой и макрофагальной системой, при этом Т-система по отношению к В-системе является регулирующей.

К мононуклеарным фагоцитам (макрофагам) относятся фагоциты, циркулирующие в периферической крови, а также тканевые макрофаги. Они образуются в костном мозге из полипотентной стволовой клетки, после нескольких стадий развития попадают в кровоток в виде моноцитов. Тканевые макрофаги формируются частично из моноцитов, а частично — в процессе пролиферации макрофагов.

Под микроскопом или путем окрашивания различать Т- и В-клетки не удается — это возможно только с помощью растровой электронной микроскопии. Для В-лимфоцитов характерна ворсинчатая поверхность, Т-клетки более гладкие, ворсинок очень мало. Когда В-клетки начинают продуцировать иммуноглобулины, на их поверхности возникают шарообразные структуры.

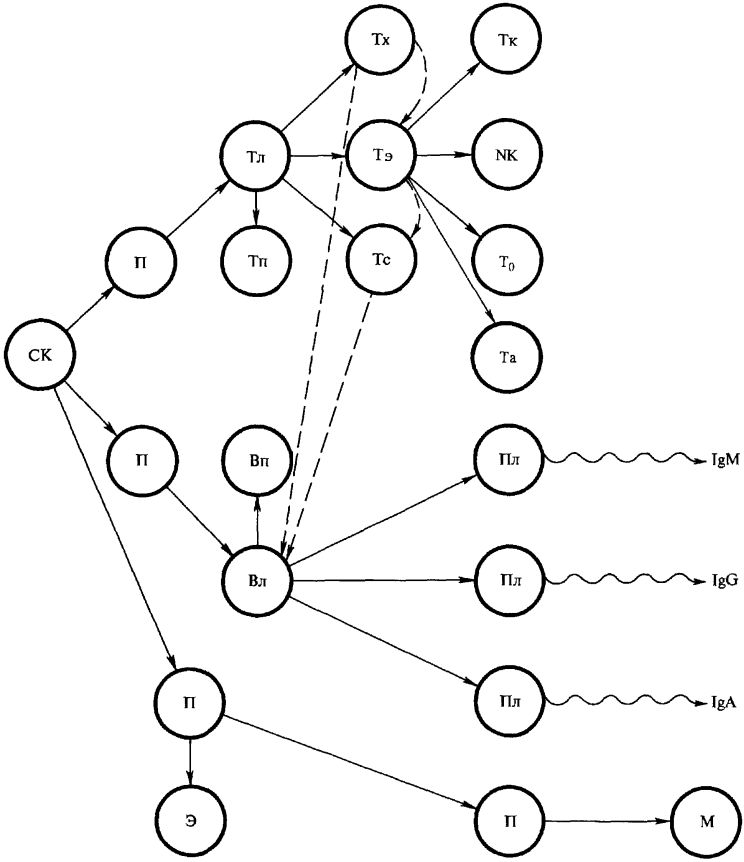


Рис.9.2. Иммунопоэз (схема).

СК — стволовая клетка; П — предшественник; Тл — Т-лимфоцит; Вл — В-лимфоцит; Э — эритроцит; Вп — В-лимфоцит памяти; Тп — Т-лимфоцит памяти; Тх — Т-хелпер; Тэ — Т-эффектор; Тс — Т-супрессор; Тк — Т-киллер; Пл — плазмоцит; М — моноцит-макрофаг; NK — естественный киллер; T_0 — нулевые клетки; Та — амплифайеры.

Моноциты имеют дольчатую структуру. На поверхности лимфоцитов существуют специфические мембранные рецепторы, которые служат антигенами этих клеток. В настоящее время с помощью моноклональных антител можно идентифицировать важнейшие субпопуляции лимфоцитов и моноцитов по антигенной структуре. В 80-х годах была принята международная номенклатура дифференцированных антигенов лейкоцитов человека (CD-claster of differentiation).

Зрелые В-лимфоциты на клеточной мембране имеют иммуноглобулины, играющие роль антигенспецифических рецепторов. После антигенной стимуляции В-лимфоциты переходят в плазматические клетки, которые резко усиливают синтез иммуноглобулинов определенной специфичности.

У нормальных животных постоянно возникают и разрушаются популяции клеток, вырабатывающих антитела к тому или иному антигену или осуществляющих клеточные иммунные реакции. Лимфоидная система не содержит готовых морфологических структур, способных постоянно отвечать надежной защитной реакцией на новые антигены.

Как было сказано, Т-лимфоциты имеют несколько субпопуляций с различными физиологическими функциями.

Т-хелперы относятся к регулирующим клеткам. Получив от макрофагов информацию об антигене, Т-хелперы с помощью иммуноцитокинов (ИЛ-2) передают сигнал, усиливающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов нужных клонов, превращая их в активированные Т-эффекторы или плазматические антителопродуцирующие клетки.

Т-супрессоры тоже относятся к регуляторам иммунного ответа. Эти клетки являются антагонистами Т-хелперов и блокируют развитие гуморального и клеточного иммунитета.

Т-эффекторы (или Т-киллеры) ответственны за клеточный иммунитет в различных его проявлениях: разрушают опухолевые клетки, трансплантированные клетки, мутировавшие клетки собственного организма, участвуют в гиперчувствительности замедленного типа. Это цитоцидные клетки, разрушающие клетки-мишени при непосредственном контакте за счет выделяемых ферментов-токсинов или в результате активации в клетках-мишенях лизосомальных ферментов.

Т-амплифайеры — клетки, усиливающие действие тех или иных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Нулевые клетки — лимфоциты без отличительных признаков Т- и В-клеток. Тот факт, что они встречаются среди лимфоцитов костного мозга в 50 % случаев, а среди лимфоцитов крови в 5 % случаев, позволяет предположить, что это незрелые формы лимфоцитов, хотя и обладающие цитотоксической активностью.

Естественные киллеры Natural killer, или NK-клетки, также нельзя по морфологическим или антигенным свойствам отнести ни к Т-, ни к В-лимфоцитам, но они активно участвуют в противоопухолевом иммунитете, отторжении трансплантата.

Существуют В- и Т-клетки памяти. Это долгоживущие лимфоциты, сохраняющие после первичного контакта с антигеном информацию о нем в течение месяцев, лет, десятилетий. При вторичном попадании того же антигена происходит стимуляция

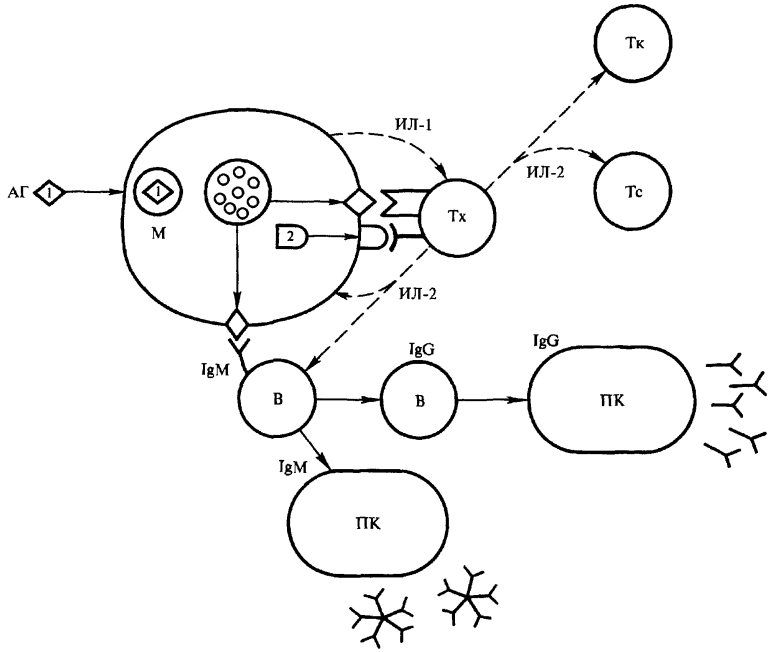


Рис.9.3. Трехклеточная кооперация (схема).

АГ — антиген; ПК — плазматические клетки; В — В-лимфоциты; Тх — Т-хелперы; Тс — Т-супрессоры; Тк — Т-киллеры; М — макрофаг; ИЛ — интерлейкины; 1 — специфический антиген; 2 — антиген главного комплекса гистосовместимости (MHC/HLA).

этого клона клеток. В-клетки быстро пролиферируют и превращаются в плазматические, которые продуцируют антитела нужной специфичности.

Таким образом, функции иммунитета осуществляют три вида иммунокомпетентных клеток: макрофаги, Т-лимфоциты и В-лимфоциты. Деятельность этих клеток, направленная на распознавание и уничтожение генетически чужеродных веществ, т. е. поддержание гомеостаза, осуществляется в содружестве друг с другом, в так называемом кооперативном взаимодействии. Кооперацию клеток (рис. 9.3) осуществляют медиаторы, иммуноцитокины и другие регуляторные вещества и механизмы.

9.5. Виды иммунитета

Различают несколько основных видов иммунитета. Наследственный иммунитет (врожденный, видовой) обусловлен

выработанной в процессе филогенеза генетически закрепленной невосприимчивостью вида к данному антигену или микроорганизму; он связан с биологическими особенностями макро- и микроорганизма и характером их взаимодействия. Видовой иммунитет неспецифичен и может быть абсолютным (например, невосприимчивость животных к возбудителю ВИЧ-инфекции человека, к вирусам бактерий) и относительным (например, появление чувствительности к столбнячному токсину у нечувствительных к нему лягушек при повышении температуры тела).

Приобретенный иммунитет специфичен и не передается по наследству. Он формируется естественно и создается искусственно. Естественный приобретенный иммунитет появляется после перенесенного инфекционного заболевания (оспа, корь и др.) или при бытовых скрытых контактах с небольшими дозами микробных антигенов (так называемая бытовая иммунизация). Искусственный приобретенный иммунитет возникает при вакцинации.

Иммунитет бывает активный и пассивный. Активный иммунитет вырабатывается организмом в результате воздействия антигена на иммунную систему (например, при вакцинации). Пассивный иммунитет обусловлен антителами, передаваемыми от иммунной матери ребенку при рождении или путем введения иммунных сывороток, а также при пересадке иммунных клеток.

Активный иммунитет может быть гуморальным (обусловлен антителами), клеточным (обусловлен иммунокомпетентными клетками) и клеточно-гуморальным (обусловлен и антителами, и иммунокомпетентными клетками). Например, антитоксический иммунитет к ботулизму и столбняку является гуморальным, так как он обусловлен антителами, циркулирующими в крови, иммунитет к лепре или туберкулезу — клеточный, а к оспе — клеточно-гуморальный.

Различают также иммунитет стерильный, сохраняющийся в отсутствие микроорганизма, и нестерильный, который существует только при наличии возбудителя в организме. Классическим примером нестерильного иммунитета является иммунитет при туберкулезе.

Отдельно выделяют так называемый местный иммунитет, который защищает отдельные участки организма, например слизистые оболочки, от возбудителей инфекционных болезней. Он формируется при участии секреторного иммуноглобулина А (см. раздел 9.9) и характеризуется более активным фагоцитозом.

9.6. Реакции и механизмы иммунитета

Защитные функции, т. е. поддержание гомеостаза при антигенных воздействиях, иммунная система осуществляет с помощью комплекса сложных взаимосвязанных реакций, носящих как специфический, т.е. присущий только иммунной системе, так и неспецифический (общефизиологический) характер. Поэтому все формы иммунного реагирования и факторы защиты организма подразделяют на специфические и неспецифические.

К неспецифическим факторам резистентности относят следующие:

- механические (кожа и слизистые оболочки);
- физико-химические (ферменты, реакция среды и др.);
- иммунобиологическую защиту, осуществляемую нормальными неиммунными клетками (фагоциты, естественные киллеры) и гуморальными компонентами (комплемент, интерферон, некоторые белки крови).

К специфическим факторам защиты относятся следующие формы реагирования иммунной системы:

- антителообразование;
- иммунный фагоцитоз и киллерная функция иммунных макрофагов и лимфоцитов;
- гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ);
- гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ);
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность. Иногда к формам иммунологического реагирования относят идиотип — антиидиотипическое взаимодействие.

Неспецифические и специфические факторы защиты нельзя рассматривать изолированно, так как они функционируют во взаимодействии, составляя единую целостную систему защиты организма от антигенов (например, возбудителей инфекционных болезней). Однако они могут включаться в процесс защиты не одновременно и не все сразу. В зависимости от характера антигенного воздействия ведущими могут быть или одна, или несколько форм реагирования, некоторые при этом могут не проявляться. В этом заключается многообразие, экономность и эффективность действия иммунной системы. Например, для обезвреживания дифтерийного, столбнячного или другого токсина достаточно такой реакции иммунитета, как образование антител, поскольку вырабатываемые антитоксины нейтрализуют токсин; при туберкулезе основное значение имеет киллерная функция Т-лимфоцитов, в противовирусной защите ведущую роль играет противовирусный белок, выра-

батываемый клетками иммунной системы, — интерферон; в противоопухолевом иммунитете — функция естественных киллеров и т. д.

9.7. Факторы неспецифической защиты организма

Механические факторы. Кожа и слизистые оболочки механически препятствуют проникновению микроорганизмов и других антигенов в организм. Последние все же могут попадать в организм при заболеваниях и повреждениях кожи (травмы, ожоги, воспалительные заболевания, укусы насекомых, животных и т. д.), а в некоторых случаях и через нормальную кожу и слизистую оболочку, проникая между клетками или через клетки эпителия (например, вирусы). Механическую защиту осуществляет также реснитчатый эпителий верхних дыхательных путей, так как движение ресничек постоянно удаляет слизь вместе с попавшими в дыхательные пути инородными частицами и микроорганизмами.

Физико-химические факторы. Антимикробными свойствами обладают уксусная, молочная, муравьиная и другие кислоты, выделяемые потовыми и сальными железами кожи; соляная кислота желудочного сока, а также протеолитические и другие ферменты, имеющиеся в жидкостях и тканях организма. Особая роль в антимикробном действии принадлежит ферменту *лизоциму*. Этот протеолитический фермент, открытый в 1909 г. П. Л. Лащенко и выделенный в 1922 г. А. Флемингом, получил название «мурамидаза», так как разрушает клеточную стенку бактерий и других клеток, вызывая их гибель и способствуя фагоцитозу. Лизоцим вырабатывают макрофаги и нейтрофилы. Содержится он в больших количествах во всех секретах, жидкостях и тканях организма (кровь, слюна, слезы, молоко, кишечная слизь, мозг и т. д.). Снижение уровня фермента приводит к возникновению инфекционных и других воспалительных заболеваний. В настоящее время осуществлен химический синтез лизоцима, и он используется как медицинский препарат для лечения воспалительных заболеваний.

Иммунобиологические факторы. В процессе эволюции сформировался комплекс гуморальных и клеточных факторов неспецифической резистентности, направленных на устранение чужеродных веществ и частиц, попавших в организм.

Гуморальные факторы неспецифической резистентности состоят из разнообразных белков, содержащихся в крови и жидкостях организма. К ним относятся белки системы комплемента, интерферон, трансферрин, β-лизины, белок пропердин, фибронектин и др.

Белки системы комплемента обычно неактивны, но приобретают активность в результате последовательной активации и взаимодействия компонентов комплемента. Интерферон оказывает иммуномодулирующий, пролиферативный эффект и вызывает в клетке, инфицированной вирусом, состояние противовирусной резистентности. β-Лизины вырабатываются тромбоцитами и обладают бактерицидным действием. Трансферрин конкурирует с микроорганизмами за необходимые для них метаболиты, без которых возбудители не могут размножаться. Белок пропердин участвует в активации комплемента и других реакциях. Сывороточные ингибиторы крови, например β-ингибиторы (β-липопротеины), инактивируют многие вирусы в результате неспецифической блокады их поверхности.

Отдельные гуморальные факторы (некоторые компоненты комплемента, фибронектин и др.) вместе с антителами взаимодействуют с поверхностью микроорганизмов, способствуя их фагоцитозу, играя роль опсонинов.

Большое значение в неспецифической резистентности имеют клетки, способные к фагоцитозу, а также клетки с цитотоксической активностью, называемые естественными киллерами, или NK-клетками. NK-клетки представляют собой особую популяцию лимфоцитоподобных клеток (большие гранулосодержащие лимфоциты), обладающих цитотоксическим действием против чужеродных клеток (раковых, клеток простейших и клеток, пораженных вирусом). Видимо, NK-клетки осуществляют в организме противоопухолевый надзор.

В поддержании резистентности организма имеет большое значение и нормальная микрофлора организма (см. раздел 4.5).

9.7.1. Фагоцитоз

Фагоцитоз (от греч. phago — пожираю и cytos — клетка) — процесс поглощения и переваривания антигенных веществ, в том числе микроорганизмов, клетками мезодермального происхождения — фагоцитами. И. И. Мечников разделил фагоциты на макрофаги и микрофаги. В настоящее время макро- и микрофаги объединены в единую систему макрофагов (СМФ). К этой системе относят тканевые макрофаги — эпителиальные клетки, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера), альвеолярные и перитонеальные макрофаги, находящиеся в альвеолах и полости брюшины, белые отростчатые эпидермоциты кожи (клетки Лангерганса) и др.

Функции макрофагов чрезвычайно разнообразны. Они первые реагируют на чужеродное вещество, являясь специализированными клетками, поглощающими и уничтожающими в организ-

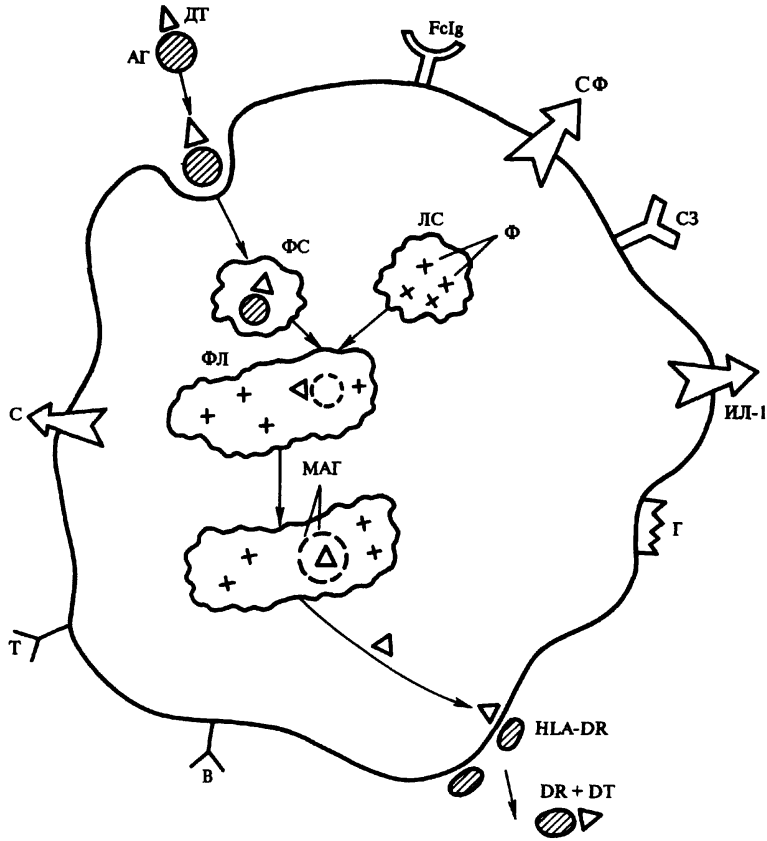


Рис. 9.4. Функциональные структуры макрофага (схема).

АГ — антиген; ДТ — детерминанта антигена; ФС — фагосома; ЛС — лизосома; Ф — ферменты; ФЛ — фаголизосома; МАГ — метаболизированный антиген; HLA-DR — распознающий антиген; DR + DT — комплекс распознающего антигена с детерминантой; FcIg — рецептор к Fc-фрагменту Ig; С3 — рецептор к фрагменту комплемента; Г — рецептор к гистамину; СФ — секреция ферментов; С — секреция компонентов комплемента; ИЛ-1 — секреция интерлейкина; Т, В — рецепторы к Т-, В-лимфоцитам.

ме чужеродные субстанции (отмирающие клетки, раковые клетки, бактерии, вирусы и другие микроорганизмы, антигены, неметаболизируемые неорганические вещества). Кроме того, макрофаги вырабатывают многие биологически активные вещества — ферменты (в том числе лизоцим, пероксидазу, эстеразу), белки комплемента, иммуномодуляторы типа интерлейкинов. Наличие на поверхности макрофагов рецепторов к иммуноглобулинам (антителам) и комплементу, а также система медиаторов обеспечивают их взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами. При этом мак-

рофаги активируют защитные функции Т-лимфоцитов. Благодаря наличию рецепторов к комплементу и иммуноглобулинам, а также антигенов системы гистосовместимости (HLA) макрофаги принимают участие в связывании и распознавании антигенов (рис. 9.4).

Механизм и стадии фагоцитоза. Одной из основных функций макрофагов является фагоцитоз, который представляет собой эндоцитоз, осуществляемый в несколько стадий (см. рис. 9.4). Первая стадия — адсорбция частиц на поверхности макрофага за счет электростатических ван-дер-ваальсовых сил и химического сродства частиц к рецепторам фагоцита. Вторая стадия — инвагинация клеточной мембраны, захват частицы и погружение ее в протоплазму. Третья стадия — образование фагосомы, т. е. вакуоли (пузырька) в протоплазме вокруг поглощенной частицы. Четвертая стадия — слияние фагосомы с лизосомой фагоцита, содержащей десятки ферментов, и образование фаголизосомы. В фаголизосоме происходит переваривание (деструкция) захваченной частицы ферментами. При поглощении частицы, принадлежащей организму (например, погибшая клетка или ее части, собственные белки и другие вещества), происходит расщепление ее ферментами фаголизосомы до неантигенных веществ (аминокислоты, жирные кислоты, нуклеотиды, моносахара). Если поглощается чужеродная частица, ферменты фаголизосомы не в состоянии расщепить вещество до неантигенных компонентов. В таких случаях фаголизосома с оставшейся и сохранившей чужеродность частью антигена передается макрофагом Т- и В-лимфоцитам, т. е. включается специфическое звено иммунитета. Эта передача неразрушенной части антигена (детерминанты) Т-лимфоциту осуществляется путем связывания детерминанты распознающим антигеном комплекса гистосовместимости, к которому на Т-лимфоцитах имеются специфические рецепторы. Описанный механизм лежит в основе распознавания «своего» и «чужого» на уровне макрофага и явления фагоцитоза.

Роль фагоцитоза. Фагоцитоз является важнейшей защитной реакцией. Фагоциты захватывают бактерии, грибы, вирусы и инактивируют их посредством набора ферментов и способности секретировать H_2O_2 и другие перекисные соединения, образующие активный кислород (завершенный фагоцитоз). Однако в некоторых случаях захваченные фагоцитом микроорганизмы выживают и размножаются в нем (например, гонококки, туберкулезная палочка, возбудитель ВИЧ-инфекции и др.). В таких случаях фагоцитоз называют незавершенным.

Фагоцитоз усиливается антителами-опсонинами, так как связанный ими антиген легче адсорбируется на поверхности фагоцита вследствие наличия у последнего рецепторов к этим антителам. Такое усиление фагоцитоза антителами названо опсони-

зацией, т. е. подготовкой микроорганизмов к захвату фагоцитами. Фагоцитоз опсонизированных антигенов называют иммунным. Для характеристики активности фагоцитоза введен фагоцитарный показатель. Для определения его подсчитывают под микроскопом число бактерий, поглощенных одним фагоцитом. Пользуются также опсонофагоцитарным индексом, представляющим отношение фагоцитарных показателей, полученных с иммунной и неиммунной сывороткой. Фагоцитарный показатель и опсонофагоцитарный индекс используют в клинической иммунологии для оценки состояния иммунитета и иммунного статуса.

Фагоцитоз играет большую роль в противобактериальной, противогрибковой и противовирусной защите, поддержании резистентности организма к чужеродным веществам.

9.7.2. Комплемент

Природа комплемента. Комплемент представляет собой сложный комплекс белков сыворотки крови, реагирующих между собой в определенной последовательности и обеспечивающих участие антигенов и антител в клеточных и гуморальных реакциях иммунитета. Открыт комплемент французским ученым Ж. Борде, назвавшим его «алексином». Современное название комплементу дал П. Эрлих.

Комплемент состоит из 20 различающихся по физико-химическим свойствам белков сыворотки крови, его обозначают символом «С», а девять основных компонентов комплемента — цифрами: С1, С2, ... С9. Каждый компонент имеет субъединицы, которые образуются при расщеплении; обозначаются они буквами: С1q, С3а, С3b и т.д. Белки комплемента являются глобулинами или гликопротеинами с молекулярной массой от 80 (С9) до 900 тыс. (С1). Вырабатываются макрофагами, нейтрофилами и составляют 5—10 % всех белков сыворотки крови.

Механизм действия и функции. Комплемент выполняет разнообразные функции и является одним из главных компонентов иммунной системы. В организме комплемент находится в неактивном состоянии и активируется обычно в момент образования комплекса антиген — антитело. После активации его действие носит каскадный характер и представляет серию протеолитических реакций, направленных на усиление иммунных и клеточных реакций и активацию действия антител по устранению антигенов. Существует два пути активации комплемента: классический и альтернативный. Классический путь осуществляется с участием антител и схематически изображен на рис. 9.5. При этом способе активации происходит присоединение к ком-

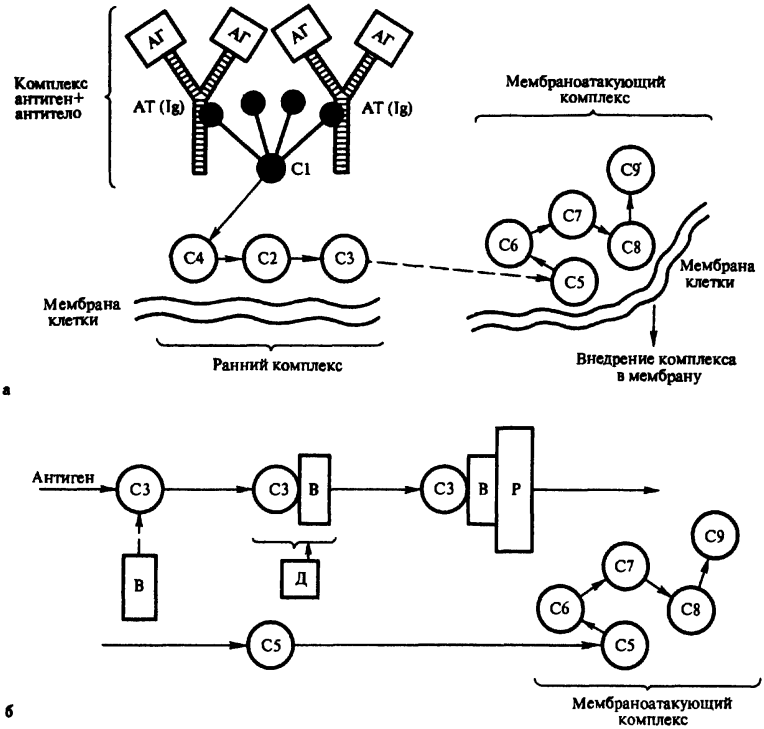


Рис.9.5. Классический (а) и альтернативный (б) пути активации комплемента (схема).

C1, C2, C3... C9 — компоненты комплемента; АГ — антиген; АТ — антитело; В, Д — компоненты ферментативной природы; Р — белок пропердин.

плексу антиген — антитело (АГ + АТ) вначале компонента Cl комплемента (его трех субъединиц Clq, Clr, Cls), затем к образовавшемуся комплексу АГ + АТ + Cl присоединяются последовательно «ранние» компоненты комплемента C4, C2, C3. Эти «ранние» компоненты активируют с помощью ферментов компонент C5, причем реакция протекает уже без участия комплекса АГ + АТ. Компонент C5 прикрепляется к мембране клетки, и на нем образуется литический комплекс из «поздних» компонентов комплемента C5b, C6, C7, C8, C9. Этот литический комплекс называется мембраноатакующим, так как он осуществляет лизис клетки.

Альтернативный путь активации комплемента происходит без участия антител и осуществляется до выработки антител в организме. Альтернативный путь также заканчивается активацией компонента C5 и образованием мембраноатакующего

комплекса, но без участия компонентов C1, C2, C4. Весь процесс начинается с активации компонента C3, которая может происходить непосредственно в результате прямого действия антигена (например, полисахарида микробной клетки). Активированный компонент C3 взаимодействует с факторами B и D (ферментами) системы комплемента и белком пропердином (P). Образовавшийся комплекс включает компонент C5, на котором и формируется мембраноатакующий комплекс, как и при классическом пути активации комплемента.

Таким образом, классический и альтернативный пути активации комплемента завершаются образованием мембраноатакующего литического комплекса. Механизм действия этого комплекса на клетку до конца не выяснен. Однако известно, что этот комплекс внедряется в мембрану, образует как бы воронку с нарушением целостности мембраны. Это приводит к выходу из клетки низкомолекулярных компонентов цитоплазмы, а также белков, поступлению в клетку воды, что в конечном итоге приводит к гибели клетки.

Как уже указывалось, процесс активации комплемента представляет каскадную ферментативную реакцию, в которой участвуют протеазы и эстеразы, в результате чего образуются продукты протеолиза компонентов C4, C2, C3, C5, фрагменты C4b, C2b, C3b, C5b, а также фрагменты C3a и C5a. Если фрагменты C4b, C2b, C3b, C5b участвуют в активации системы комплемента, то фрагменты C3a и C5a обладают особой биологической активностью. Они высвобождают гистамин из тучных клеток, вызывают сокращение гладкой мускулатуры, т. е. вызывают анафилактическую реакцию, поэтому они названы анафилотоксинами.

Система комплемента обеспечивает:

- ▲ цитолитическое и цитотоксическое действие антител на клетки-мишени благодаря образованию мембраноатакующего комплекса;
- ▲ активацию фагоцитоза в результате связывания с иммунными комплексами и адсорбции их рецепторами макрофагов;
- ▲ участие в индукции иммунного ответа вследствие обеспечения процесса доставки антигена макрофагами;
- ▲ участие в реакции анафилаксии, а также в развитии воспаления вследствие того, что некоторые фрагменты комплемента обладают хемотаксической активностью.

Следовательно, комплемент обладает многосторонней иммунологической активностью, участвует в освобождении организма от микроорганизмов и других антигенов, в уничтожении опухолевых клеток, отторжении трансплантатов, аллергических повреждениях тканей, индукции иммунного ответа.

9.7.3. Интерферон

Природа интерферона. Интерферон представляет собой белок, обладающий противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим свойствами, вырабатываемый многими клетками в ответ на внедрение вируса или сложных биополимеров. Интерферон гетерогенен по своему составу, его молекулярная масса колеблется от 15 до 70 кД. Открыт в 1957 г. А. Айзексом и Ж. Линдеманом при изучении явления интерференции вирусов.

Семейство интерферонов включает более 20 белков, различающихся по физико-химическим свойствам. Все они объединены в три группы по источнику происхождения: α, β, γ. α-Интерферон вырабатывается В-лимфоцитами; его получают из лейкоцитов крови, поэтому называют лейкоцитарным. β-Интерферон получают при заражении вирусами культуры клеток фибробластов человека; его называют фибробластным. γ-Интерферон получают из иммунных Т-лимфоцитов, сенсибилизированных антигенами, поэтому его называют иммунным. Интерфероны обладают видовой специфичностью, т.е. интерферон человека менее эффективен для животных и наоборот.

Механизм действия. Противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие интерферонов не связано с непосредственным влиянием на вирусы или клетки, т.е. интерферон не действует вне клетки. Абсорбируясь на поверхности клетки или проникая внутрь клетки, он через геном клетки влияет на процессы репродукции вируса или пролиферацию клетки. Поэтому действие интерферона в основном профилактическое, но его используют и в лечебных целях.

Значение интерферонов. Интерферон играет большую роль в поддержании резистентности к вирусам, поэтому его применяют для профилактики и лечения многих вирусных инфекций (грипп, аденовирусы, герпес, вирусный гепатит и др.). Антипролиферативное действие, особенно γ-интерферона, используют для лечения злокачественных опухолей, а иммуномодулирующее свойство — для коррекции работы иммунной системы с целью ее нормализации при различных иммунодефицитах.

Разработан и производится ряд препаратов α-, β- и γ-интерферонов. Современные препараты получают методами биотехнологии, основанными на принципах генетической инженерии (см. главу 6).

9.8. Антигены

Антигены — это любые генетически чужеродные для данного организма вещества (обычно биополимеры), которые, попав во внутреннюю среду организма или образуясь в организме, вы-

зывают ответную специфическую иммунологическую реакцию: синтез антител, появление сенсибилизированных лимфоцитов или возникновение толерантности к этому веществу, гиперчувствительности немедленного и замедленного типов иммунологической памяти. Антитела, вырабатываемые в ответ на введение антигена, специфически взаимодействуют с этим антигеном in vitro и in vivo, образуя комплекс антиген — антитело.

Антигены, вызывающие полноценный иммунный ответ, называются полными антигенами. Это органические вещества микробного, растительного и животного происхождения. Химические элементы, простые и сложные неорганические соединения антигенностью не обладают. Антигенами могут быть как вредные, так и безвредные для организма вещества.

Антигенами являются также бактерии, грибы, простейшие, вирусы, клетки и ткани животных, попавшие во внутреннюю среду макроорганизма, а также клеточные стенки, цитоплазматические мембраны, рибосомы, митохондрии, микробные токсины, экстракты гельминтов, яды многих змей и пчел, природные белковые вещества, некоторые полисахаридные вещества микробного происхождения, растительные токсины и т. д. Антигенность определяется структурными особенностями биополимеров, являющихся генетически чужеродными для организма. Большинство из них содержат несколько видов антигенов. Количество антигенов в природе увеличивается в результате появления антигенных свойств у многих неантигенных субстанций при соединении их с другими веществами.

Некоторые вещества самостоятельно не вызывают иммунного ответа, но приобретают эту способность при конъюгации с высокомолекулярными белковыми носителями или в смеси с ними. Такие вещества называют неполными антигенами, или гаптенами. Гаптенами могут быть химические вещества с малой молекулярной массой или более сложные химические вещества, не обладающие свойствами полного антигена: некоторые бактериальные полисахариды, полипептид туберкулезной палочки (РРД), ДНК, РНК, липиды, пептиды. Гаптен является частью полного или конъюгированного антигена. Образующиеся к конъюгату белка с гаптеном антитела могут также реагировать и со свободным гаптеном. Гаптены иммунного ответа не вызывают, но они вступают в реакцию с сыворотками, содержащими специфические к ним антитела.

Антигены обладают специфичностью, которая связана с какой-либо определенной химической группой в составе молекулы, называемой детерминантой, или эпитопом. Детерминанты антигена — это те его части, которые распознаются антителами и иммунокомпетентными клетками.

Полные антигены могут иметь в своем составе две и более

однозначные детерминантные группировки, поэтому они являются двухвалентными или поливалентными. Неполные антигены (гаптены) имеют лишь одну детерминантную группировку, т.е. являются одновалентными.

Наиболее выраженными антигенными свойствами обладают белки как биополимеры с выраженной генетической чужеродностью. Чем дальше друг от друга в филогенетическом развитии отстоят животные, тем большей антигенностью будут обладать их белки по отношению друг к другу. Это свойство белков используется для выявления филогенетического родства животных различных видов, а также в судебно-медицинской экспертизе (для определения видовой принадлежности пятен крови) и пищевой промышленности (для выявления фальсификации мясных продуктов).

Большое значение имеет молекулярная масса антигена. Антигенностью обладают биополимеры с молекулярной массой не менее 5—10 кД. Из этого правила существуют исключения: нуклеиновые кислоты обладают большой молекулярной массой, но по сравнению с белком их антигенные свойства гораздо менее выражены. Сывороточный альбумин и гемоглобин обладают одинаковой молекулярной массой (~ 70 000), но альбумин является более сильным антигеном, чем гемоглобин. Это обусловлено различием в валентности указанных белков, т.е. числе содержащихся в них детерминантных групп.

Антигенность связывают с жесткой поверхностной структурой детерминант, расположением аминокислот, составляющих полипептидные цепи, особенно их концевые части. Например, желатин многие годы не считался антигеном из-за отсутствия жестких структур на поверхности молекулы, хотя представляет собой белок с большой молекулярной массой. Молекула желатина может приобрести свойства антигена, если ввести в ее структуру тирозин или другое химическое вещество, придающее жесткость поверхностным структурам. Антигенная детерминанта полисахаридов состоит из нескольких гексозных остатков.

Антигенные свойства желатина, гемоглобина и других слабых антигенов можно усилить, адсорбируя их на различных носителях (каолин, активированный уголь, химические полимеры, гидроокись алюминия и др.). Эти вещества повышают иммуногенность антигена. Они называются адъювантами (см. главу 9).

На иммунный ответ влияет количество поступающего антигена: чем его больше, тем более выражен иммунный ответ. Однако при слишком большой дозе антигена может наступить иммунологическая толерантность, т.е. отсутствие ответа организма на антигенное раздражение. Это явление можно объяснить стимуляцией антигеном субпопуляции супрессорных Т-лимфоцитов.

Важным условием антигенности является растворимость антигена. Кератин — высокомолекулярный белок, но он не может быть представлен в виде коллоидного раствора и не является антигеном.

Гаптены из-за небольшой молекулярной массы не фиксируются иммунокомпетентными клетками макроорганизма и не могут вызвать ответную иммунологическую реакцию. Если молекулу гаптена искусственно укрупнить, конъюгировав ее с крупной белковой молекулой, получится полноценный антиген, специфичность которого будет определять гаптен. Белок-носитель при этом может терять свою видовую специфичность, так как детерминанты гаптена расположены на его поверхности и перекрывают его собственные детерминанты.

Полугаптены — неорганические радикалы (йод, бром, нитрогруппа, азот и т. д.), присоединившиеся к белковой молекуле, могут менять иммунологическую специфичность белка. Такие йодированные или бромированные белки вызывают образование антител, специфичных к йоду и брому соответственно, т. е. к тем детерминантам, которые располагаются на поверхности полного антигена.

Проантигены — гаптены, которые могут соединяться с собственными белками организма и сенсибилизировать его как аутоантигены. Например, продукты расщепления пенициллина в соединении с белками организма могут быть антигенами.

Гетероантигены — общие антигены, встречающиеся у разных видов животных. Впервые этот феномен был отмечен в опытах Дж. Форсмана (1911), который иммунизировал кролика суспензией органов морской свинки. Полученная от кролика сыворотка содержала антитела, вступавшие во взаимодействие не только с белками морской свинки, но и с эритроцитами барана. Оказалось, что полисахариды морской свинки в антигенном отношении одинаковы с полисахаридами эритроцитов барана.

Гетероантигены обнаружены у человека и некоторых видов бактерий. Например, возбудитель чумы и эритроциты человека с 0 группой крови имеют общие антигены. В результате иммунокомпетентные клетки этих людей не реагируют на возбудителя чумы как на чужеродный антиген и не развивают полноценной иммунологической реакции, что нередко приводит к летальному исходу.

Аллоантигены (изоантигены) — различные антигены внутри одного вида. В настоящее время в эритроцитах человека обнаружено более 70 антигенов, которые дают около 200 000 сочетаний. Для практического здравоохранения решающее значение имеют группы крови в системе АВ0 и резус-антиген. Кроме эритроцитарных антигенов, у человека существуют и другие аллоантигены, например антигены главного комплекса гистосов-

местимости — МНС (Major Histocompatibility Complex). В 6-й паре хромосом человека располагаются трансплантационные антигены HLA (Human Leucocyte Antigens), детерминирующие тканевую совместимость при пересадке тканей и органов. Тканям человека присуща абсолютная индивидуальность, и подобрать донора и реципиента с одинаковым набором тканевых антигенов практически невозможно (исключение — однояйцевые близнецы).

Клетки злокачественных опухолей также содержат антигены, отличающиеся от антигенов нормальных клеток, что используется для иммунодиагностики опухолей (см. главу 9).

Антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших являются полными антигенами. В соответствии с химическим составом, содержанием и качеством белков, липидов, их комплексов антигенность у разных видов микроорганизмов различна. Поэтому каждый вид представляет собой антигенную мозаику (см. главу 2). Антигены микроорганизмов используют для получения вакцин и диагностических препаратов, а также идентификации и индикации микроорганизмов.

В процессе эволюции антигенная структура некоторых микроорганизмов может меняться. Особенно большой изменчивостью антигенной структуры обладают вирусы (гриппа, ВИЧ).

Таким образом, антигены, как генетически чужеродные вещества, осуществляют запуск иммунной системы, приведение ее в функционально активное состояние, выражающееся в проявлении тех или иных иммунологических реакций, направленных на устранение неблагоприятного воздействия антигена.

9.9. Антителообразование

Природа антител. В ответ на введение антигена иммунная система вырабатывает антитела — белки, способные специфически соединяться с антигеном, вызвавшим их образование, и таким образом участвовать в иммунологических реакциях. Относятся антитела к γ-глобулинам, т. е. наименее подвижной в электрическом поле фракции белков сыворотки крови. В организме γ-глобулины вырабатываются особыми клетками — плазмоцитами. Количество γ-глобулина в сыворотке крови составляет примерно 30% от всех белков крови (альбуминов, α-, β-глобулинов и др.). В соответствии с Международной классификацией γ-глобулины, несущие функции антител, получили название иммуноглобулинов и обозначаются символом Ig. Следовательно, антитела — это иммуноглобулины, вырабатываемые в ответ на введение антигена и способные специфически взаимодействовать с этим же антигеном.

Функции антител. Первичная функция антител состоит во вза-

имодействии их активных центров с комплементарными им детерминантами антигенов. Вторичная функция антител состоит в их способности:

- связывать антиген с целью его нейтрализации и элиминации из организма, т. е. принимать участие в формировании защиты от антигена;
- участвовать в распознавании «чужого» антигена;
- обеспечивать кооперацию иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов);
- участвовать в различных формах иммунного ответа (фагоцитоз, киллерная функция, ГНТ, ГЗТ, иммунологическая толерантность, иммунологическая память).

Применение антител в медицине. Вследствие высокой специфичности и большой роли в защитных иммунных реакциях антитела используют для диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний, определения иммунного статуса организма, профилактики и терапии ряда инфекционных и неинфекционных болезней. Для этого существуют соответствующие иммунобиологические препараты, созданные на основе антител и имеющие целевое назначение (см. главу 10).

Структура антител. Белки иммуноглобулинов по химическому составу относятся к гликопротеидам, так как состоят из протеина и сахаров; построены из 18 аминокислот. Имеют видовые отличия, связанные главным образом с набором аминокислот. Молекулярная масса иммуноглобулинов находится в пределах 150—900 кД. Их молекулы имеют цилиндрическую форму, они видны в электронном микроскопе. До 80 % иммуноглобулинов имеют константу седиментации 7S; устойчивы к слабым кислотам, щелочам, нагреванию до 60 °С. Выделить иммуноглобулины из сыворотки крови можно физическими и химическими методами (электрофорез, изоэлектрическое осаждение спиртом и кислотами, высаливание, аффинная хроматография и др.). Эти методы используют в производстве при приготовлении иммунобиологических препаратов.

Иммуноглобулины по структуре, антигенным и иммунобиологическим свойствам разделяются на пять классов: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD (табл. 9.1). Иммуноглобулины M, G, A имеют подклассы. Например, IgG имеет четыре подкласса (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4). Все классы и подклассы различаются по аминокислотной последовательности. Иммуноглобулины человека и животных сходны по строению.

Р. Портер и Д. Эдельман установили строение молекулы иммуноглобулинов. По их данным, молекулы иммуноглобулинов всех пяти классов состоят из полипептидных цепей: двух одинаковых тяжелых цепей H (от англ. heavy — тяжелый) и двух одинако-

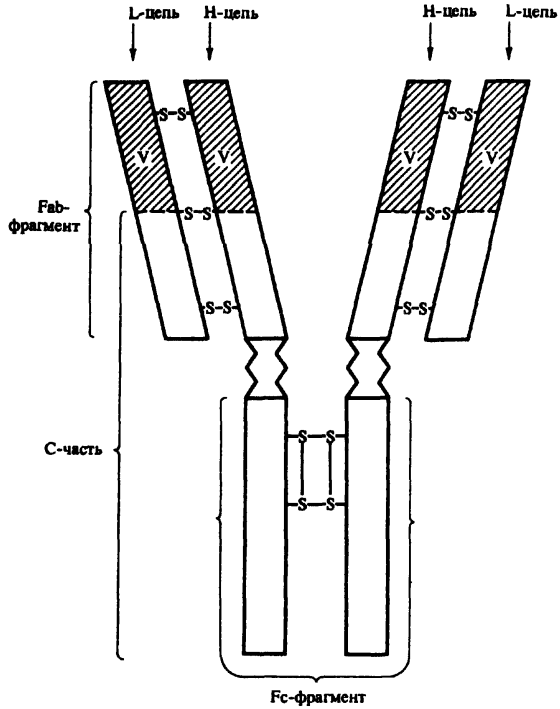


Рис.9.6. Строение иммуноглобулина класса G (схема).
Объяснение в тексте.

вых легких цепей — L (от англ. light — легкий), соединенных между собой дисульфидными мостиками (рис. 9.6). Соответственно каждому классу иммуноглобулинов, т.е. M, G, A, E, D, различают пять типов тяжелых цепей: μ (мю), γ (гамма), α (альфа), ε (эпсилон) и δ (дельта), имеющих молекулярную массу в пределах 50—70 кД (содержат 420—700 аминокислотных остатков) и различающихся по антигенности. Легкие цепи всех пяти классов являются общими и бывают двух типов: κ (каппа) и λ (ламбда); имеют молекулярную массу 23 кД (214—219 аминокислотных остатков). L-цепи иммуноглобулинов различных классов могут вступать в соединение (рекомбинироваться) как с гомологичными, так и с гетерологичными H-цепями. Однако в одной и той же молекуле могут быть только идентичные L-цепи (κ или λ).

Как в H-, так и в L-цепях имеется вариабельная — V (от англ. various — разный) область, в которой последовательность аминокислот непостоянна, и константная — C (от англ. constant — постоянный) область с постоянным набором аминокислот. В легких и тяжелых цепях различают NH_2- и COOH-концевые группы.

Таблица 9.1. **Основные характеристики иммуноглобулинов человека**

Характеристика	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Уровень в сыворотке крови, г/л	0,5—1,9	8—17	1,4—3,2	0,03—0,2	0,002—0,004
Наличие в секретах	+	+	+++	?	+
Период распада 50 %, дни	5	25	6	3	2
Молекулярная масса, кД	900	150	160	185	190
Количество мономеров	5	1	1—2—3	1	1
Валентность	10	2	2—6	2	2
Цитотоксическая активность	+++	+	–	?	–
Опсонизация	+++	+	?	?	–
Преципитация	+	++	–	?	+
Агглютинация	+++	+	–	–	+
Участие в анафилактических реакциях	+	+	–	–	+++
Связывание комплемента	+++	++	±	?	–
Наличие рецепторов на лимфоцитах	+	+	+	+	+
Прохождение через плаценту	–	+	–	–	–

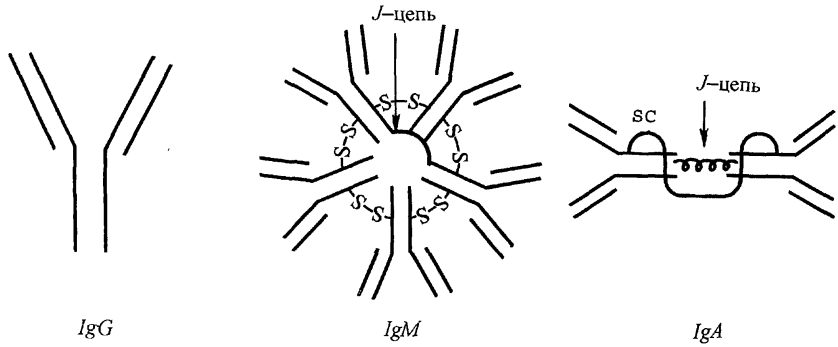


Рис.9.7. Иммуноглобулины различных классов (схема). Объяснение в тексте.

При обработке γ-глобулина меркаптоэтанолом разрушаются дисульфидные связи и молекула иммуноглобулина распадается на отдельные цепи полипептидов. При воздействии протеолитическим ферментом папаином иммуноглобулин расщепляется на три фрагмента: два некристаллизующихся, содержащих детерминантные группы к антигену и названных Fab-фрагментами I и II (от англ. fragment antigen binding — фрагменты, связывающие антиген) и один кристаллизующий Fc-фрагмент (от англ. fragment crystallizable). FabI- и FabII-фрагменты сходны по свойствам и аминокислотному составу и отличаются от Fc-фрагмента; Fab- и Fc-фрагменты являются компактными образованиями, соединенными между собой гибкими участками H-цепи, благодаря чему молекулы иммуноглобулина имеют гибкую структуру.

Как H-цепи, так и L-цепи имеют отдельные, линейно связанные компактные участки, названные доменами; в H-цепи их по 4, а в L-цепи — по 2.

Активные центры, или детерминанты, которые формируются в V-областях, занимают примерно 2 % поверхности молекулы иммуноглобулина. В каждой молекуле имеются две детерминанты, относящиеся к гипервариабельным участкам H- и L-цепей, т. е. каждая молекула иммуноглобулина может связать две молекулы антигена. Поэтому антитела являются двухвалентными.

Типовой структурой молекулы иммуноглобулина является IgG (см. рис. 9.6). Остальные классы иммуноглобулинов отличаются от IgG дополнительными элементами организации их молекулы (рис. 9.7). Так, IgM представляет собой пентамер, т.е. пять молекул IgG, соединенных полипептидной цепью, обозначаемой буквой J (от англ. joining chain — строение молекулы). IgA бывает обычным, т. е. мономерным, а также ди- и тримерным. Раз-

личают IgA сывороточный и секреторный. В последнем молекула соединена с секреторным компонентом (SC), выделяемым эпителиальными клетками, что защищает IgA от разрушения ферментами. IgE обладает высокой цитофильностью, т.е. способностью присоединяться к тучным клеткам и базофилам, в результате чего клетки выделяют гистамин и гистаминоподобные вещества, вызывающие ГНТ. IgD склонен к агрегации, имеет дополнительные дисульфидные связи.

В ответ на введение любого антигена могут вырабатываться антитела всех пяти классов. Обычно вначале вырабатывается IgM, затем IgG, остальные — несколько позже. Основную массу сывороточных иммуноглобулинов (70—80 %) составляет IgG; на долю IgA приходится 10—15 %, IgM — 5—10 %, IgE — 0,002 % и IgD — около 0,2 %. Содержание иммуноглобулинов меняется с возрастом. При некоторых патологических расстройствах наблюдаются отклонения в уровне их содержания в крови. Например, концентрация IgG возрастает при инфекционных болезнях, аутоиммунных расстройствах, снижается при некоторых опухолях, агаммаглобулинемии. Содержание IgM увеличивается при многих инфекционных болезнях, снижается при некоторых иммунодефицитных состояниях.

Синтез антител. Как уже было сказано, иммуноглобулины синтезируются плазмоцитами, которые образуются в результате дифференцировки полипотентной стволовой клетки. Плазмоцит синтезирует как неиммунный, так и иммунный γ-глобулин. Информацию о специфичности синтезируемого иммуноглобулина плазмоциты получают от В-лимфоцитов; L- и Н-цепи синтезируются на полирибосомах плазмоцита отдельно и соединяются в единую молекулу перед выделением из клетки. Сборка молекулы иммуноглобулина из Н- и L-цепей происходит очень быстро, в течение 1 мин. Выделение иммуноглобулина из плазмоцита осуществляется путем экзоцитоза или клазматоза, т. е. отпочковывания части цитоплазмы с иммуноглобулином. Каждый плазмоцит синтезирует до 2000 молекул в секунду. Синтезированные антитела поступают в лимфу, кровь, тканевую жидкость.

Генетика антител. Иммуноглобулин, как и всякий белок, обладает антигенностью. В молекуле иммуноглобулина различают три типа антигенных детерминант: изотипические, аллотипические и идиотипические. Изотипические детерминанты (изотипы) являются видовыми, т. е. они идентичны для всех особей данного вида (например, человека, кролика, собаки). Аллотипические детерминанты (аллотипы) у одних особей данного вида имеются, у других — отсутствуют, т. е. они являются индивидуальными. Наконец, идиотипические детерминанты (идиотипы) присущи только молекулам антител, обладающих определенной специфичностью. Эти детерминантные различия обуслов-

лены числом и порядком чередования аминокислот в активном центре молекулы иммуноглобулина.

Изотипические детерминанты располагаются в С-части Н- и L-цепей и служат для дифференцировки иммуноглобулинов на классы и подклассы. Аллотипические детерминанты отражают внутривидовые антигенные различия иммуноглобулинов, а идиотипические детерминанты — индивидуальные различия в строении активного центра. Следовательно, имеется огромное разнообразие иммуноглобулинов, различающихся по типу антигенных детерминант. В зависимости от изотипов существует 5 классов и множество подклассов; от аллотипов — только у Н-цепей известно до 20 разновидностей; с учетом идиотипов, т. е. строения активного центра, антитела различаются не только в классах и подклассах, но даже в аллотипах. Этим определяются множественность антител и их специфичность по отношению ко всему многообразию антигенов, существующих в природе. Число вариаций активных центров антител огромно, практически беспредельно, так как оно определяется числом Н- и L-цепей, их вариантами (аллотипами) и особенно идиотипическим разнообразием активных центров. Такое различие закреплено генетически и осуществляется в процессе формирования активных центров в зависимости от специфичности активного центра антигена. Иммуноглобулиновая молекула кодируется тремя группами генов. Одна группа кодирует Н-цепь любого класса, другая — L-цепь κ-типа и третья — L-цепь λ-типа.

Благодаря постоянным мутациям генов, мутациям клонов иммунокомпетентных клеток, главным образом лимфоцитов, практически на введение любого антигена могут последовать реакция образования специфического антитела и размножение того клона лимфоцитов, который синтезирует антитела, комплементарные антигену. Следует подчеркнуть, что одна плазматическая клетка вырабатывает антитела только одной специфичности. Следовательно, в организме должно существовать множество клонов иммунокомпетентных клеток. Окончательно механизм синтеза и передачи по наследству способности выработки огромного количества специфических антител буквально к любому из многочисленных антигенов неясен. Наиболее полно этот механизм объясняют клонально-селекционная теория Ф. Бернета и теория С. Тонегавы.

Динамика антителообразования. Способность к образованию антител появляется во внутриутробном периоде у 20-недельного эмбриона; после рождения начинается собственная продукция иммуноглобулинов, которая увеличивается до наступления зрелого возраста и несколько снижается к старости. Динамика образования антител имеет различный характер в зависимости от силы антигенного воздействия (дозы антигена), частоты воздей-

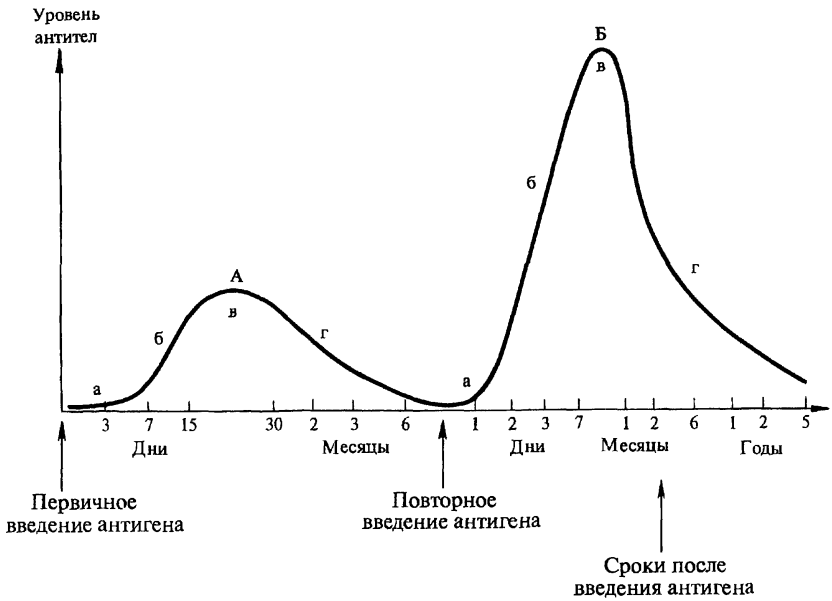


Рис.9.8. Динамика образования антител при первичном (А) и вторичном (Б) введении антигена.

Фазы антителообразования: а — латентная; б — логарифмического роста; в — стационарная; г — снижения.

ствия антигена, состояния организма и его иммунной системы. При первичном и повторном введении антигена динамика антителообразования также различна и протекает в несколько стадий (рис. 9.8). Выделяют латентную, логарифмическую, стационарную фазу и фазу снижения. В латентной фазе происходят переработка и представление антигена иммунокомпетентным клеткам, размножение клона клеток, специализированного на выработку антител к данному антигену, начинается синтез антител. В этот период антитела в крови не обнаруживаются. Во время логарифмической фазы синтезированные антитела высвобождаются из плазмоцитов и поступают в лимфу и кровь. В стационарной фазе количество антител достигает максимума и стабилизируется, затем наступает фаза снижения уровня антител. При первичном введении антигена (первичный иммунный ответ) латентная фаза составляет 3—5 сут, логарифмическая — 7—15 сут, стационарная — 15—30 сут и фаза снижения — 1—6 мес и более. Особенностью первичного иммунного ответа является то, что первоначально синтезируется IgM, а затем IgG.

В отличие от первичного иммунного ответа при вторичном введении антигена (вторичный иммунный ответ) латентный

период укорочен до нескольких часов или 1—2 сут, логарифмическая фаза характеризуется быстрым нарастанием и значительно более высоким уровнем антител, который в последующих фазах длительно удерживается и медленно, иногда в течение нескольких лет, снижается. При вторичном иммунном ответе в отличие от первичного синтезируются главным образом IgG.

Такое различие динамики антителообразования при первичном и вторичном иммунном ответе объясняется тем, что после первичного введения антигена в иммунной системе формируется клон лимфоцитов, несущих иммунологическую память о данном антигене. После повторной встречи с этим же антигеном клон лимфоцитов с иммунологической памятью быстро размножается и интенсивно включает процесс антителогенеза.

Очень быстрое и энергичное антителообразование при повторной встрече с антигеном используется в практических целях при необходимости получения высоких титров антител при производстве диагностических и лечебных сывороток от иммунизированных животных, а также для экстренного создания иммунитета при вакцинации.

Виды антител. Помимо полноценных антител, обладающих специфичностью и активным участием в реакциях иммунной защиты, выделяют нормальные, или естественные, антитела и неполные антитела. К нормальным относят антитела, обнаруживаемые у людей или животных, не подвергавшихся какой-либо иммунизации. Их роль в защите не совсем ясна. К неполным антителам относятся иммуноглобулины с одним активным центром (валентностью). Эти антитела неполноценны, так как, соединяясь с антигеном, они не могут агрегировать частицы в конгломераты. У неполных антител второй центр имеется, однако он экранирован или имеет малую авидность. Для выявления неполных антител используют реакцию Кумбса.

После иммунизации, даже монодетерминантным антигеном, в пуле иммуноглобулинов, синтезируемых совокупностью клеток, содержатся антитела, различающиеся между собой, т. е. сыворотки содержат поликлональные антитела. Эта гетерогенность антител обусловлена тем, что каждый плазмоцит вырабатывает только один тип, вид, класс, подкласс антител. Следовательно, каждая клетка или ее потомство, клон вырабатывают свой тип антител, получивших название моноклональных. Принципиально моноклональные антитела можно получить искусственно, культивируя каждую антителопродуцирующую клетку, т. е. получая моноклональную культуру клеток. Однако практически это трудно осуществимо. Поэтому гибридную клетку получают путем слияния иммунного антителопродуцирующего В-лимфоцита, т. е. лимфоцита, взятого от иммунного животного и раковой миеломной клетки. Такая гибридома приобретает свойства ро-

дительских клеток, т. е. хорошо размножается на искусственных питательных средах (как и миеломная клетка) и вырабатывает антитела, специфичные для данного В-лимфоцита.

Впервые гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела, получили Д. Келлер и Ц. Мильштейн (1975). Моноклональные антитела нашли широкое применение при создании диагностических и лечебных препаратов, а также при проведении различных исследований. Способы промышленного получения моноклональных антител описаны в главе 6.

В последние годы открыт еще один вид антител — абзимы. Это антитела-катализаторы, способные в несколько тысяч раз ускорять биохимические реакции, воздействуя на промежуточные вещества реакции. Механизм их действия изучается.

9.10. Иммунологическая память

Иммунологической памятью называют способность организма при повторной встрече с одним и тем же антигеном реагировать более активным и более быстрым формированием иммунитета, т. е. реагировать по типу вторичного иммунного ответа. Повышенная чувствительность, или иммунореактивность, к антигену сохраняется при этом годами и даже десятилетиями.

Иммунологическая память распространяется как на гуморальный (выработка антител), так и клеточный иммунитет. ГЗТ, трансплантационный иммунитет и другие формы иммунитета, связанные в основном с функцией лимфоцитов, «запоминаются» в не меньшей мере. Следовательно, иммунологическая память обусловлена деятельностью В-лимфоцитов (гуморальный иммунитет) и Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет). Известно, что в популяции этих клеток имеются «клетки памяти», сохраняющие многие годы способность реагировать на повторное введение антигена, так как вырабатывают рецепторы к этому антигену. Видимо, ведущая роль в сохранении иммунологической памяти используется в практике вакцинации людей. Это делают в тех случаях, когда необходимо создать высокий уровень иммунитета и поддерживать его длительное время на этом уровне. Осуществляют это 2—3-кратными прививками при первичной вакцинации и периодическими повторными прививками — ревакцинациями. Например, против дифтерии прививают ребенка на втором году жизни, затем в детском саду, школе, армии, т. е. прививки проводят с интервалами в 5—7 лет.

Ревакцинацию применяют также по противоэпидемическим показаниям, когда необходимо быстро создать коллективный иммунитет среди ранее прививавшихся людей (например, при дифтерии, брюшном тифе, чуме и других инфекциях).

9.11. Иммунологическая толерантность

Иммунологическая толерантность — явление противоположное иммунологической памяти. В этом случае в ответ на повторное введение антигена организм вместо энергичной быстрой выработки иммунитета проявляет ареактивность, не отвечает иммунной реакцией, т. е. толерантен к антигену. Толерантность специфична, так как проявляется только к тому антигену, с которым организм уже встречался; она может быть полной или частичной, вырабатываться только к одной какой-либо (отсутствие выработки антител или ГНТ и т. д.) или ко всем иммунным реакциям.

Толерантность бывает врожденная (естественная) и приобретенная. Примером врожденной толерантности является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены. Приобретенную толерантность можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет, т. е. иммунодепрессанты, а также если вводить аллогенный антиген во время эмбрионального периода или в первые дни после рождения животного или человека.

Иммунологическая толерантность открыта в 1953 г. чешским ученым М. Гашеком и английским ученым П. Медаваром, которые показали, что при введении антигена эмбриону мыши родившееся животное оказывается нечувствительным к данному антигену. Впоследствии было установлено, что на развитие толерантности влияют возраст, степень чужеродности антигена для данного организма, доза антигена, длительность пребывания его в организме. Антигены, вызывающие толерантность, называют толерогенами. Ими могут быть практически все антигены, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахаридные антигены, так как они в меньшей степени метаболизируются в организме. Низкомолекулярные антигены обладают большей толерогенностью, чем высокомолекулярные антигены.

В эксперименте толерантность возникает через несколько дней, а иногда часов после введения антигена-толерогена и, как правило, не сопровождается выработкой антител.

Механизм толерантности многообразен. Отсутствие иммунной реакции на антиген может быть обусловлено следующими причинами:

- функциональными изменениями Т- и В-лимфоцитов, например активацией Т-супрессоров, подавляющих иммунитет, или блокадой рецепторов Т- и В-лимфоцитов, воспринимающих антиген;
- быстрым связыванием антигена антителами и выведением его из организма;
- в случае толерантности к собственным антигенам может играть роль элиминация из организма клонов лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены.

Следовательно, в основе толерантности лежат или обычные нормальные механизмы функционирования иммунной системы (Т-супрессия, реакция антиген — антитело), или причины, созданные в экспериментальных условиях (блокада рецепторов, подавление эффекторных клеток).

Таким образом, любые процессы, приводящие к подавлению иммунитета, способствуют возникновению толерантности. Поддержание толерантности требует присутствия антигена в организме путем или длительной его персистенции, или повторного введения. При отсутствии антигена толерантность может быть ослаблена или утрачена. Можно искусственно отменить, т. е. устранить, толерантность приемами, активирующими иммунитет или устраняющими действие антигена (введение антител, связывающих антиген; введение нормальных лимфоидных клеток; иммунизация модифицированными антигенами, активация лимфоцитов адъювантами и т. д.).

Явление иммунологической толерантности используется для решения важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, аллергий и других состояний, связанных с иммунодепрессией.

9.12. Аллергия (гиперчувствительность немедленного и замедленного типов)

Сущность аллергии. В отличие от иммунологических реакций на введение антигена, выражающихся в антителообразовании, клеточных защитных реакциях, толерантности, существует особый тип реагирования на антиген, связанный с повышенной чувствительностью (гиперчувствительностью), или гиперергией, к антигену, что сопровождается, как правило, патологической реакцией. Эту необычную, иную форму реагирования на антиген называют аллергией (от греч. allos — другой и ergon — действие), и изучает его самостоятельная дисциплина — аллергология. Антигены, вызывающие аллергические реакции, называют аллергенами.

Понятие «аллергия» впервые ввел французский ученый К. Пирке (1906), который аллергию понимал как измененную чувствительность организма к чужеродному веществу при повторном контакте с этим веществом. При этом к аллергии он относил как повышенную, так и пониженную чувствительность к антигену. В настоящее время к аллергии относят повышенную чувствительность, точнее говоря, качественно измененную реакцию организма на чужеродное вещество.

Типы аллергических реакций. Обычно к аллергическим реакциям относят два типа реагирования на чужеродное вещество:

гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). К ГНТ относятся аллергические реакции, проявляющиеся уже через 20—30 мин после повторной встречи с антигеном, а к ГЗТ — реакции, возникающие через 6—8 ч и позже. Механизм и клинические проявления ГНТ и ГЗТ различны. ГНТ связана с выработкой антител, а ГЗТ — с клеточными реакциями.

ГНТ впервые описана в 1902—1905 гг. французскими исследователями Ш. Рише и Ж. Портье и русским ученым Г. П. Сахаровым, которые показали, что на повторное введение антигена у животных может возникать стереотипно протекающая патологическая реакция, иногда заканчивающаяся смертью. Впоследствии было установлено, что эта реакция возникает при образовании комплекса антиген — антитело и действии этого комплекса на чувствительные клетки. ГНТ проявляется в нескольких клинических формах: анафилаксии, атопических болезнях, сывороточной болезни, феномене Артюса и болезнях иммунных комплексов.

ГЗТ впервые описана Р. Кохом (1890). Эта форма проявления не связана с антителами, опосредована клеточными механизмами с участием Т-лимфоцитов. К ГЗТ относятся следующие формы проявления: туберкулиновая реакция, замедленная аллергия к белкам, контактная аллергия.

В настоящее время придерживаются классификации аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу, выделяя 5 типов. I, II, III типы реакций связаны с антителами и их комплексами. К этим типам реакций относят IgE-опосредованные реакции, цитотоксические реакции, реакции иммунных комплексов. IV тип реакции опосредован лимфоидными клетками, главным образом Т-лимфоцитами. Он соответствует ГЗТ. V тип реакции — иммунные реакции, осуществляющие активацию или ингибирование физиологических функций клеток, обусловлены действием антител к рецепторам клеток, например гормонов щитовидной железы. В той или иной степени эти 5 типов аллергических реакций укладываются в понятие о реакциях — ГНТ и ГЗТ. Ниже будут описаны основные проявления аллергических реакций, возникающих при повторном контакте с антигеном.

9.12.1. Реакции IgE-опосредованные и аналогичные (тип I)

9.12.1.1. Анафилаксия

Анафилаксия (от греч. ana — обратный, filaxis — защита) представляет собой реакцию немедленного типа, возникающую при парентеральном повторном введении антигена в ответ на повреж-

дающее действие комплекса антиген — антитело и характеризующуюся стереотипно протекающей клинической и морфологической картиной.

Основную роль в анафилаксии играет цитотропный IgE, имеющий сродство к клеткам, в частности базофилам и тучным клеткам. После первого контакта организма с антигеном образуется IgE, который вследствие цитотропности адсорбируется на поверхности названных выше клеток. При повторном попадании в организм этого же антигена IgE связывает антиген с образованием на мембране клеток комплекса IgE — антиген. Комплекс повреждает клетки, которые в ответ на это выделяют медиаторы — гистамин и гистаминоподобные вещества (серотонин, кинин). Эти медиаторы связываются рецепторами, имеющимися на поверхности функциональных мышечных, секреторных, слизистых и других клеток, вызывая их соответствующие реакции. Это ведет к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, мочевого пузыря, повышению проницаемости сосудов и другим функциональным и морфологическим изменениям, которые сопровождаются клиническим проявлением. Клинически анафилаксия проявляется в виде одышки, удушья, слабости, беспокойства, судорог, непроизвольного мочеиспускания, дефекации и др. Анафилактическая реакция протекает в три фазы: в 1-й фазе происходит сама реакция антиген — антитело; во 2-й фазе выделяются медиаторы анафилактической реакции; в 3-й фазе проявляются функциональные изменения.

Анафилактическая реакция возникает спустя несколько минут или часов после повторного введения антигена. Протекает в виде анафилактического шока или как местные проявления. Интенсивность реакции зависит от дозы антигена, количества образующихся антител, вида животного и может закончиться выздоровлением или смертью. Анафилаксию легко можно вызвать в эксперименте на животных. Оптимальной моделью для воспроизведения анафилаксии является морская свинка. Анафилаксия может возникать на введение любого антигена любым способом (*подкожно*, через *дыхательные пути*, *пищеварительный тракт*) при условии, что антиген вызывает образование иммуноглобулинов. Доза антигена, вызывающая сенсибилизацию, т. е. повышенную чувствительность, называется сенсибилизирующей. Она обычно очень мала, так как большие дозы могут вызвать не сенсибилизацию, а развитие иммунной защиты. Доза антигена, введенная уже сенсибилизированному к нему животному и вызывающая проявление анафилаксии, называется разрешающей. Разрешающая доза должна быть значительно больше, чем сенсибилизирующая.

Состояние сенсибилизации после встречи с антигеном сохраняется месяцами, иногда годами; интенсивность сенсибилизации

можно искусственно уменьшить введением малых разрешающих доз антигена, которые связывают и выводят из циркуляции в организме часть антител. Этот принцип был использован для десенсибилизации (гипосенсибилизации), т.е. предупреждения анафилактического шока при повторных введениях антигена. Впервые способ десенсибилизации предложил русский ученый А. Безредка (1907), поэтому он называется способом Безредки. Способ состоит в том, что человеку, ранее получавшему какой-либо антигенный препарат (вакцину, сыворотку, антибиотики, препараты крови и др.), при повторном введении (при наличии у него повышенной чувствительности к препарату) вначале вводят небольшую дозу (0,01; 0,1 мл), а затем, через 1—1$^1/_2$ ч, — основную. Таким приемом пользуются во всех клиниках для избежания развития анафилактического шока; этот прием является обязательным.

Возможен пассивный перенос анафилаксии с антителами.

9.12.1.2. Атопии

К атопическим болезням (от греч. atopia — странность) относят бронхиальную астму, аллергический насморк, аллергические дерматиты, уртикарии, детскую экзему, а также алиментарные (пищевые) и лекарственные аллергии. Атопические болезни имеют, как правило, местный характер. Механизм связан с образованием атопических антител в ответ на длительное воздействие неполноценных антигенов — гаптенов. Считают, что имеется генетическая предрасположенность к атопиям — повышенная способность клеток адсорбировать гаптены или вырабатывать IgE. Для лечения атопических болезней применяют принцип десенсибилизации (гипосенсибилизации), заключающийся в многократном введении того антигена, который вызвал сенсибилизацию. Механизм десенсибилизирующей терапии обусловлен снижением уровня IgE, увеличением числа Т-супрессоров, уменьшением числа Т-хелперов и В-лимфоцитов — продуцентов IgE.

Для профилактики атопических болезней необходимо выявить и исключить контакты с аллергеном.

9.12.2. Цитотоксические реакции (тип II)

К аллергическим реакциям II типа относятся реакции, вызванные образованием антител к поверхностным структурам собственных клеток крови и тканей (печени, почки, сердца, мозга и т. д.). Образующиеся в результате аутоиммунизации антитела к компонентам собственных клеток связываются с мембранами этих

клеток и вызывают их повреждение. Возникают аллергические поражения печени, сердца, почек и т.д. Механизм этих реакций достаточно сложен и связан с цитолизом, вызванным активацией комплемента, фагоцитозом и антителозависимой клеточной цитотоксичностью.

9.12.3. Реакции иммунных комплексов (тип III)

Образование в организме иммунных комплексов (ИК), состоящих из многочисленных антигенов и антител, является физиологической реакцией. В норме иммунные комплексы быстро фагоцитируются и разрушаются. Однако при определенных условиях они вызывают патологические реакции. Такими условиями могут быть превышение скорости образования ИК над скоростью их элиминации из организма; образование неэлиминируемых ИК; дефицит комплемента, участвующего в элиминации ИК; дефект фагоцитарной системы. Образование иммунных комплексов может быть причиной многих болезней, так как ИК вызывают изменение активности определенных клеток (нейтрофилы, макрофаги), активацию компонентов плазмы (комплемент, система свертывания крови) или подавляют иммунные механизмы.

Выделяют несколько групп болезней, связанных с образованием ИК:

- заболевания, вызванные экзогенным антигеном. К ним относят сывороточную болезнь, вызываемую белковыми антигенами, и болезни типа феномена Артюса (например, аллергический альвеолит);
- аутоиммунные заболевания, вызываемые эндогенными антигенами: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, зоб (тиреоидит) Хасимото, гепатит и др.;
- инфекционные болезни, сопровождающиеся активным образованием ИК, что вызывает реакцию типа сывороточной болезни или подавление иммунной клеточной реакции;
- опухоли с образованием ИК, что приводит иногда к нарушению механизмов иммунорегуляции и служит прогностическим признаком усиления опухолевого процесса.

При пересадках органов и тканей часто отмечается повышение уровня циркулирующих ИК.

Профилактика заболеваний, вызванных ИК, состоит в исключении или ограничении контакта с антигеном. Для лечения применяют противовоспалительные средства и кортикостероиды. Иммуносупрессивная терапия не всегда полезна.

9.12.3.1. Сывороточная болезнь

Сывороточной болезнью называют реакцию, возникающую при разовом парентеральном введении больших доз сывороточных и других белковых препаратов. Обычно реакция возникает спустя 10—15 сут. Механизм сывороточной болезни связан с образованием антител против введенного чужеродного белка (антигена) и повреждающим действием на клетки комплексов антиген — антитело. Клинически сывороточная болезнь проявляется отеком кожи и слизистых оболочек, повышением температуры тела, припуханием суставов, сыпью и зудом кожи; наблюдаются изменения в крови (увеличение СОЭ, лейкоцитоз и др.). Сроки проявления и тяжесть сывороточной болезни зависят от содержания циркулирующих антител и дозы препарата. Это объясняется тем, что ко 2-й неделе после введения белков сыворотки вырабатываются антитела к белкам сыворотки и образуется комплекс антиген — антитело. Профилактика сывороточной болезни осуществляется по способу Безредки.

9.12.4. Реакции, опосредованные Т-клетками (тип IV)

В отличие от реакций I, II и III типов реакции IV типа не связаны с антителами, а обусловлены клеточными реакциями, прежде всего Т-лимфоцитами. Реакции IV типа относятся к ГЗТ, так как развиваются не ранее чем через 24—48 ч после повторного контакта с антигеном. Реакции замедленного типа могут возникать при сенсибилизации организма:

- микроорганизмами и микробными антигенами (бактериальными, грибковыми, протозойными, вирусными);
- гельминтами;
- природными и искусственно синтезированными гаптенами (лекарственные препараты, красители);
- некоторыми белками.

Следовательно, реакция замедленного типа может вызываться практически всеми антигенами. Но наиболее ярко она проявляется на введение полисахаридов, низкомолекулярных пептидов, т. е. малоиммуногенных антигенов. При этом реакцию вызывают малые дозы антигенов и лучше всего при внутрикожном введении.

Механизм аллергической реакции этого типа состоит в сенсибилизации Т-лимфоцитов-хелперов антигеном. Сенсибилизация лимфоцитов вызывает выделение медиаторов, в частности интерлейкина-2, которые активируют макрофаги и тем самым вовлекают их в процесс разрушения антигена, вызвавшего сенси-

билизацию лимфоцитов. Цитотоксичность проявляют также и сами Т-лимфоциты. О роли лимфоцитов в возникновении аллергий клеточного типа свидетельствуют возможность передачи аллергии от сенсибилизированного животного несенсибилизированному с помощью введения лимфоцитов, а также подавление реакции при помощи антилимфоцитарной сыворотки.

Морфологическая картина при аллергиях клеточного типа носит воспалительный характер, обусловленный реакцией лимфоцитов и макрофагов на образующийся комплекс антигена с сенсибилизированными лимфоцитами.

Аллергические реакции клеточного типа проявляются в виде туберкулиновой реакции, замедленной аллергии к белкам, контактной аллергии.

Туберкулиновая реакция возникает через 5—6 ч после внутрикожного введения сенсибилизированным туберкулезной палочкой животным или человеку туберкулина, т. е. антигенов туберкулезной палочки. Выражается реакция в виде покраснения, припухлости, уплотнения на месте введения туберкулина. Сопровождается иногда повышением температуры тела, лимфопенией. Развитие реакции достигает максимума через 24—48 ч. Туберкулиновая реакция используется с диагностической целью для выявления заболеваний туберкулезом или контактов организма с туберкулезной палочкой.

Замедленная аллергия возникает при сенсибилизации малыми дозами белковых антигенов с адъювантом, а также конъюгатами белков с гаптенами. В этих случаях аллергическая реакция возникает не раньше чем через 5 дней и длится 2—3 нед. Видимо, здесь играют роль замедленное действие конъюгированных белков на лимфоидную ткань и сенсибилизация Т-лимфоцитов.

Контактная аллергия возникает, если антигенами являются низкомолекулярные органические и неорганические вещества, которые в организме соединяются с белками, образуя конъюгаты. Конъюгированные соединения, выполняя роль гаптенов, вызывают сенсибилизацию. Контактная аллергия может возникать при длительном контакте с химическими веществами, в том числе фармацевтическими препаратами, красками, косметическими препаратами (губная помада, краска для ресниц). Проявляется контактная аллергия в виде всевозможных дерматитов, т. е. поражений поверхностных слоев кожи.

9.13. Особенности иммунитета при некоторых инфекционных и неинфекционных болезнях

Иммунный процесс протекает по единой схеме и состоит из нескольких этапов.

Первый этап — попадание антигена извне или образование его внутри организма. Второй этап — распознавание антигена как генетически чужеродного вещества, т. е. отличие «своего» от «чужого». Третий этап — включение комплекса защитных реакций специфического и неспецифического характера. Четвертый этап — обезвреживание, элиминация антигена и приобретение организмом нового иммунного состояния (невосприимчивость, толерантность, иммунологическая память, аллергия). Эти стадии являются непременными компонентами иммунного процесса при воздействии на организм любых антигенов — бактериальных, вирусных, тканевых, опухолевых, растительных, трансплантационных и др. Однако антиген может включать не все, а лишь отдельные системы или факторы иммунитета, причем один из них может быть ведущим. Такой механизм в работе иммунной системы выработался эволюционно, рассчитан на разнообразие «мира» антигенов, путей воздействия их на биологические процессы и клетки-мишени, но конечная цель этого механизма — обеспечение постоянства внутренней среды и сохранение устойчивости жизненно важных процессов в организме. С этих позиций и необходимо рассматривать особенности противовирусного, противоопухолевого и трансплантационного видов иммунитета.

9.13.1. Противовирусный иммунитет

Неспецифическая противовирусная резистентность связана с отсутствием в клетках организма рецепторов и условий, необходимых для размножения вирусов, наличием неспецифических сывороточных ингибиторов нуклеаз в крови. Препятствуют размножению вирусов также повышенная температура тела и увеличенная кислотность среды.

Особенности противовирусного иммунитета обусловлены тем, что вирусы являются внутриклеточными облигатными паразитами. Они размножаются в клетках за счет их ресурсов. Часть вирусов находится внутри, а часть — вне клетки. Поскольку антитела не проникают в клетки, они неэффективны против внутриклеточного вируса и действуют только на внеклеточный вирус. Эффективно инактивирует вирус на поверхности слизистых оболочек секреторный IgA. Антитела к вирусу малоэффективны против вирусных ДНК и РНК, обладающих инфекционностью. Следовательно, антитела не влияют на внутриклеточную репро-

дукцию вируса, а только препятствуют генерализации вирусной инфекции. Активны в противовирусном иммунитете цитотоксические лимфоциты, уничтожающие инфицированные вирусом клетки.

Фагоцитоз вирионов, пораженных клеток с содержащимся в них вирусом, а также комплексов антиген — антитело хотя и завершается перевариванием, однако вирусы, особенно их нуклеиновые кислоты, более устойчивы к ферментам фагоцитов. Поэтому в отношении вирусов чаще, чем, например, в отношении бактерий, наблюдается незавершенный фагоцитоз.

Мощным фактором противовирусного иммунитета является интерферон, однако он не действует непосредственно на вирус — ни внутриклеточный, ни внеклеточный. Поэтому профилактический эффект интерферона выражен сильнее, чем лечебный. Интерферон вызывает в клетке, инфицированной вирусом, состояние антивирусной резистентности путем индукции ферментов, подавляющих синтез компонентов вирусов. γ-Интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами, усиливает фагоцитоз и активность NK-клеток.

9.13.2. Противоопухолевый иммунитет

Между состоянием иммунной системы и возникновением и генезом развития злокачественных опухолей существует тесная связь. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- повышенная заболеваемость злокачественными новообразованиями среди лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- повышенная частота возникновения опухолей в пожилом и старческом возрасте в связи с пониженной активностью иммунной системы;
- наличие у больных с опухолями специфических противовирусных антител и лимфоцитов-киллеров, сенсибилизированных к опухолевым антигенам;
- возможность экспериментального воспроизведения иммунитета к опухолям за счет введения антигенов или противоопухолевых антител, а также возникновения опухоли при искусственном подавлении иммунитета.

Иммунная система, как известно, осуществляет функцию иммунологического надзора. Она постоянно следит за появлением клеток-мутантов или мутирующих молекул, распознает их и уничтожает. В случае снижения активности иммунной системы или повышения частоты мутаций возникает возможность сохранения и размножения клеток-мутантов, т. е. образования опухолей.

Известно, что опухоли индуцируются (вызываются) вирусами, а также химическими и физическими канцерогенами и имеют свои специфические антигены. Антигены опухолей, вызываемых вирусами (саркома Рауса, вирус лейкоза и др.), имеют одинаковую специфичность, но отличаются от антигенов, вызываемых химическими (бензпирен и др.) и физическими (все виды излучений) канцерогенами. В последнем случае опухоли по антигенной специфичности строго индивидуальны, т.е. различаются по антигенности. Имеются также эмбриональные антигены, которые не встречаются в норме в постнатальном периоде, но обнаруживаются в случае возникновения опухолей (гепатомы, саркомы, карциномы). Поскольку любые опухолевые антигены являются чужеродными для организма, они вызывают гуморальные и клеточные реакции.

Основную роль в противоопухолевом иммунитете играют Т-лимфоциты, особенно естественные киллеры (ЕК), сенсибилизированные к опухолевым антигенам. Они распознают антигенные детерминанты опухолевых клеток, прикрепляются к поверхности этих клеток, выделяют цитотоксины (видимо, ферменты), которые разрушают стенку клетки, делают ее проницаемой и доступной для действия протеолитических и других ферментов, а также фагоцитов. Клетка лизируется и поглощается фагоцитами.

Противоопухолевые антитела не всегда играют защитную роль, а иногда даже стимулируют развитие опухоли. Это, видимо, связано с тем, что специфические иммуноглобулины связывают антигенные рецепторы опухолевой клетки, тем самым препятствуя контакту Т-лимфоцитов-киллеров с клеткой. Адоптивный перенос иммунных Т-лимфоцитов в интактный организм сообщает противоопухолевый иммунитет. Пассивный перенос противоопухолевых антител иммунитета не сообщает.

Однако противоопухолевый иммунитет, к сожалению, мало влияет на течение уже развившейся опухоли. Это, по-видимому, объясняется несколькими причинами:

- связыванием антигенраспознающих рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов-киллеров опухолевыми антигенами, выбрасываемыми в лимфу и кровь опухолевыми клетками;
- отсутствием защитного эффекта у противоопухолевых антител;
- иммуносупрессивным действием опухоли, выражающимся в снижении показателей клеточного иммунитета;
- интенсивностью роста злокачественных новообразований, опережающего скорость развития иммунитета.

Однако иммунологические методы диагностики и лечения опухолей все чаще находят применение. Иммунодиагностика опу-

холей основана на определении в крови опухолевых антигенов и антител, а также сенсибилизированных к опухолевым антигенам лимфоцитов. Таким способом уже диагностируют опухоли печени, рак желудка, кишечника и др. Качество диагностики возрастает при использовании моноклональных антител против антигенов опухолей.

Практическое применение для лечения опухолей нашли иммуномодуляторы, стимулирующие деятельность иммунной системы: интерлейкины-2 и 1, интерфероны (α, γ), разнообразные адъюванты — компоненты бактериальных клеток (БЦЖ, продигиозан, бластолизин, мурамилдипептид и др.).

9.13.3. Трансплантационный иммунитет

Трансплантационным иммунитетом называют иммунную реакцию организма, направленную против чужеродных тканей (трансплантата).

Знание механизмов трансплантационного иммунитета, его возникновения и течения необходимо для решения одной из важнейших проблем медицины — пересадки органов и тканей. Технически трансплантационная хирургия, которая занимается пересадкой органов и тканей, в состоянии провести практически любую операцию по пересадке почти любых органов и тканей (сердце, легкие, печень, почки, сосуды, кожа и т. д.). Однако успех операции в подавляющем большинстве случаев зависит от иммунологической совместимости тканей. Иммунная реакция на чужеродные клетки и ткани обусловлена тем, что в их составе содержатся генетически чуждые для организма трансплантационные антигены. По специфичности тканевых антигенов все существующие виды, а также индивиды внутри вида имеют различия. Антигенная дифференцировка тканей вида и индивида закодирована в генах; она заключена в главной системе гистосовместимости, имеющейся у человека и у всех животных. Комплекс антигенов системы гистосовместимости наиболее полно представлен в лейкоцитах крови. Поэтому эта система у человека получила название HLA (Human Leucocyte Antigens). У животных она имеет другое обозначение, связанное с видом животного.

В системе HLA человека открыто уже более 100 антигенов гистосовместимости, которые сгруппированы в несколько регионов (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR). Помимо антигенов системы HLA, у человека и животных имеются другие трансплантационные антигены.

Антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) не только играют основную роль в трансплантационном иммуни-

тете, но и определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию, в том числе чувствительность к инфекционным болезням. Видимо, гены гистосовместимости сцеплены с генами, кодирующими те или иные биологические процессы.

Трансплантационные антигены имеются во многих клетках. Больше всего их в лимфоидной ткани, затем в порядке убывания следуют ткани печени и легких, кишечник, сердце, почки, желудок, мозг. Антигены HLA отсутствуют в эритроцитах и жировой ткани.

Трансплантационные антигены представляют собой в основном гликопротеиды и располагаются на мембранах клеток.

В ответ на чужеродные трансплантационные антигены организм отвечает гуморальной и клеточной иммунными реакциями. Основную роль в трансплантационном иммунитете играет клеточная реакция, заключающаяся в том, что Т-лимфоциты-киллеры реципиента, сенсибилизированные антигенами донора, мигрируют в пересаженную ткань (трансплантат) и оказывают цитолитическое действие на клетки трансплантата. В результате клетка гибнет. Погибшие или поврежденные клетки трансплантата фагоцитируются макрофагами. Происходит отторжение трансплантата. Механизм иммунного отторжения трансплантата имеет две фазы. В первой фазе вокруг трансплантата и сосудов скапливаются лимфоциты, макрофаги, плазмоциты и другие клетки. Во второй фазе, когда трансплантат инфильтрирован иммунокомпетентными клетками, происходят деструкция клеток трансплантата, воспаление, тромбоз кровеносных сосудов, в результате чего нарушается питание трансплантата и он гибнет. Киллерный эффект лимфоцитов можно воспроизвести in vitro на культуре клеток. Возможен адоптивный перенос трансплантационного иммунитета, т.е. с помощью сенсибилизированных лимфоцитов.

В трансплантационном иммунитете играют роль и антитела, образующиеся на чужеродный трансплантат (гемагглютинины, гемолизины, лейкотоксины, цитотоксины). Об этом свидетельствует возможность пассивного переноса трансплантационного иммунитета со специфической антисывороткой, содержащей антитела к антигенам трансплантата. Однако нельзя с определенностью сказать, участвуют ли антитела в процессе отторжения трансплантата или же процесс отторжения трансплантата сопровождается выработкой антител.

Основная иммунная реакция при чужеродном трансплантате называется реакцией трансплантата против хозяина (РТПХ). Она развивается в случае несовместимости антигенов комплекса гистосовместимости HLA у донора и реципиента. Эта реакция не возникает в случае совместимости антигенов комплекса HLA (например, у близнецов), и выраженность ее зависит от степени

чужеродности и количества чужеродных клеток пересаживаемого органа.

Как уже было сказано, реакция отторжения трансплантата является главной причиной неудач в трансплантационной хирургии. Иммунология пока не нашла радикальных средств для преодоления тканевой несовместимости. Однако определенные успехи уже достигнуты. Используется подбор по тканевой совместимости донора и реципиента на основании определения антигенов комплекса HLA. Для подавления реакции отторжения трансплантата применяют иммунодепрессанты, которые ингибируют клеточное деление и дифференцировку или обладают цитостатическим действием. Наиболее эффективны циклоспорин и актиномицин D. Применяют также меркаптопурин, кортикостероиды, антилимфоцитарную сыворотку, а иногда облучение.

9.14. Теории иммунитета

Для объяснения сложных и зачастую загадочных механизмов и проявлений иммунитета учеными было высказано множество гипотез и теорий. Однако только немногие из них получили принципиальное подтверждение или были обоснованы теоретически, большинство же имеют только историческое значение.

Первой принципиально важной теорией была теория боковых цепей, выдвинутая П. Эрлихом (1898). Согласно этой теории клетки органов и тканей имеют на своей поверхности рецепторы, способные в силу химического сродства с антигеном связывать последний. Взамен связанных антигеном рецепторов клетка вырабатывает новые рецепторы. Избыток их поступает в кровь и обеспечивает иммунитет к антигену. Эта теория хотя и наивна в своей основе, но привнесла в иммунологию принцип образования антител, способных связывать антиген, т.е. заложила основы представления о гуморальном иммунитете.

Второй основополагающей теорией, блестяще подтвержденной практикой, была фагоцитарная теория иммунитета И. И. Мечникова, разработанная в 1882—1890 гг. Суть учения о фагоцитозе и фагоцитах изложена ранее. Здесь уместно лишь подчеркнуть, что она явилась фундаментом для изучения клеточного иммунитета и по существу создала предпосылки для формирования представления о клеточно-гуморальных механизмах иммунитета.

Достойны упоминания также так называемые инструктивные теории, объяснявшие механизмы образования специфических антител инструктивным действием антигенов. Согласно этим теориям [Брейнль Ф., Гауровитц Ф., 1930; Полинг Л., 1940], известным также как матричные теории образования антител,

антитела формируются в присутствии антигена, т.е. антиген является как бы матрицей, на которой штампуется молекула антитела.

Ряд теорий [Ерне Н., 1955; Бернет Ф., 1959] исходили из предположения о предсуществовании антител в организме практически ко всем возможным антигенам. Особенно глубоко и всесторонне эту теорию обосновал Ф. Бернет в 60—70-е годы нашего столетия. Эта теория получила название клонально-селекционной и является одной из наиболее обоснованных теорий в иммунологии.

Согласно теории Ф. Бернета лимфоидная ткань состоит из огромного числа клонов клеток, специализировавшихся на выработке антител к разнообразным антигенам. Клоны возникли в результате мутаций, клонирования под влиянием антигенов. Следовательно, согласно теории, в организме предсуществуют клоны клеток, которые способны вырабатывать антитела на любые антигены. Попавший в организм антиген вызывает активацию «своего» клона лимфоцитов, который избирательно размножается и начинает вырабатывать специфические антитела. Если же доза антигена, воздействующего на организм, велика, то клон «своих» лимфоидных клеток элиминируется, устраняется из общей популяции, и тогда организм теряет способность реагировать на свой антиген, т.е. он становится к нему толерантным. Так, по Ф. Бернету, формируется в эмбриональном периоде толерантность к собственным антигенам.

Теория Ф. Бернета объясняет многие иммунологические реакции (антителообразование, гетерогенность антител, толерантность, иммунологическую память), однако не объясняет предсуществования клонов лимфоцитов, способных отвечать на разнообразные антигены. По Ф. Бернету, существует около 10 000 таких клонов. Однако мир антигенов намного больше и организм способен отвечать на любой из них. На эти вопросы теория не отвечает. Некоторую ясность в это представление внес американский ученый С. Тонегава, который в 1988 г. обосновал с генетической точки зрения возможность образования специфических иммуноглобулинов практически ко всем мыслимым антигенам. Эта теория исходит из того, что в организме человека и животных происходит перетасовка генов, в результате чего образуются миллионы новых генов. Этот процесс сопровождается интенсивным мутационным процессом. Отсюда из V- и C-генов, генов H- и L-цепей может возникнуть огромное число генов, кодирующих разнообразные по специфичности иммуноглобулины, т.е. практически специфичные к любому антигену.

Следует упомянуть также теорию сетей регуляции (иммунной сети), основной стержневой идеей которой является выдвинутая американским ученым Н. Ерне в 1974 г. идиотип-антиидио-

типическая регуляция. Согласно этой теории иммунная система представляет собой цепь взаимодействующих идиотипов и антиидиотипов, т. е. специфических структур активного центра антител, сформированных под влиянием антигена. Введение антигена вызывает каскадную цепную реакцию образования антител 1-го, 2-го, 3-го и т. д. порядков. В этом каскаде антитело 1-го порядка вызывает образование к себе антитела 2-го порядка, последнее вызывает образование антитела 3-го порядка и т.д. При этом антитело каждого порядка несет «внутренний образ» антигена, который передается эстафетно в цепи образования антиидиотипических антител.

Доказательствами этой теории являются существование антиидиотипических антител, несущих «образ» антигена и способных вызвать иммунитет к этому антигену, а также существование сенсибилизированных к антиидиотипическим антителам Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы этих антител.

С помощью теории Н. Ерне можно объяснить формирование «иммунологической памяти» и возникновение аутоиммунных реакций. Однако эта теория не объясняет многих явлений иммунитета, например, как отличает организм «свое» от «чужого», почему пассивный иммунитет не переходит в активный, когда и почему затихает каскад антиидиотипических реакций и т.д.

В 60-е годы выдающийся советский иммунолог П. Ф. Здродовский сформулировал физиологическую концепцию иммуногенеза — гипоталамо-гипофизадреналовую теорию регуляции иммунитета. Основная идея теории сводилась к тому, что регулирующую роль в образовании антител играют гормоны и нервная система, а продукция антител подчиняется общим физиологическим закономерностям. Однако теория не касается клеточных и молекулярных механизмов иммуногенеза.

9.15. Понятие об иммунном статусе. Иммунологическая недостаточность

Функциональное состояние иммунной системы определяется комплексом специфических и неспецифических показателей, характеризующих работу как отдельных звеньев, так и системы в целом. Эти показатели могут быть измерены и выражены в количественной форме, так как известен их уровень при нормальном функционировании иммунной системы и можно наблюдать отклонения при нарушениях ее работы. Показателями, характеризующими состояние специфического звена иммунной системы, являются следующие: уровень иммуноглобулинов всех классов в крови; количество и функциональная активность Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций; выраженность клеточного и гу-

морального иммунитета на введение антигенов и митогенов, а также реакции ГЗТ и кожных реакций; состояние системы иммуноцитокинов; активность иммунного фагоцитоза и др. Состояние факторов, определяющих естественную резистентность, учитывают путем определения содержания макрофагов и их фагоцитарной способности, функционирования нормальных киллеров, содержания в крови комплемента, интерферона, некоторых ферментов (лизоцим) и ингибиторов.

Совокупность показателей специфического и неспецифического характера определяет иммунное состояние организма, т. е. иммунный статус.

Иммунный статус организма находится в динамическом равновесии, так как на него постоянно действуют факторы окружающей среды (климатические, социально-биологические, экологические) и эндогенные факторы, влияющие на физиологические и биохимические процессы организма. Поэтому иммунный статус определяется прежде всего физиологическим состоянием организма в целом.

Работа иммунной системы, как и любой другой системы организма, может нарушаться под влиянием неблагоприятных воздействий (инфекция, излучение, химические вещества, лекарственные препараты, образование аутоантигенов и аутоантител, нарушение белкового синтеза и др.), а также в результате врожденных генетических дефектов анатомического и функционального характера. Нарушения иммунного статуса, неполноценное функционирование иммунной системы называют иммунодефицитами. Иммунодефициты изучает клиническая иммунология, так как они сопровождаются или лежат в основе специфических клинических симптомов и болезней.

Иммунодефицитное состояние делят на первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные). Как те, так и другие могут зависеть или от дефицита Т- или В-системы иммунитета, т. е. недостаточности клеточного или гуморального звена, или быть комбинированными (недостаточность Т- и В-системы). Примером врожденной недостаточности В-системы является агаммаглобулинемия (неспособность вырабатывать γ-глобулины), а недостаточности Т-системы — гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи). Встречаются врожденные дефекты фагоцитарной системы, комплемента и других звеньев иммунной системы.

Вторичные иммунодефициты развиваются при многих бактериальных и вирусных инфекциях, опухолях, воздействии на организм веществ, обладающих супрессивным действием (некоторые лекарственные вещества, антибиотики), влиянии профессиональных вредностей и т. д.

Первичные и вторичные иммунодефициты являются причи-

ной многих болезней, ведут к характерным клиническим проявлениям, чаще всего к возникновению инфекций (пневмонии, желудочно-кишечные заболевания, гнойные и воспалительные заболевания кожи, суставов, нервной, мочеполовой системы и т. д.), а также опухолевых процессов. Наглядным примером являются вторичные инфекции, поражающие организм при ВИЧ-инфекции.

Иммунодефицитные состояния, лежащие в основе многих болезней и клинических проявлений, поддаются лечению и коррекции. Для этого применяют иммуностимулирующую и иммуносупрессивную терапию (см. главы 6 и 9).

9.16. Реакции иммунитета

Процесс взаимодействия антигена и антитела протекает в две фазы — специфическую и неспецифическую, механизм и скорость протекания которых различны. Специфическая фаза состоит из специфического соединения активного центра антитела с соответствующим антигеном. Она развивается быстро. Затем, более медленно, развивается неспецифическая фаза — внешнее проявление реакции антиген — антитело. Неспецифическая фаза осуществляется обычно в присутствии электролитов, зависит от свойств антигена и проявляется в виде хлопьев, если корпускулярные антигены агрегируются с помощью антител (феномен агглютинации); помутнения (преципитата) в результате взаимодействия растворимых (молекулярных) антигенов с антителами и др.

Комплекс антиген — антитело характеризуется прочностью, он стабилизирован нековалентными связями между детерминантами (эпитопами) антигена и аминокислотными остатками, образующими полость активного центра антител (вариабельной части Fab-фрагмента антител).

В связывании антигена с активным центром антител участвуют гидрофобные взаимодействия, водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы и др. Таким образом, прочность соединения антитела и антигена обусловлена комплементарностью или пространственной точностью их взаимодействующих участков — активного центра антител и антигенной детерминанты антигена. Прочность соединения активного центра антитела и антигенной детерминанты антигена называется аффинитетом. Суммарная сила взаимодействия поливалентного антитела с несколькими детерминантами антигена (полидетерминантным антигеном) называется авидностью антител.

Реакции иммунитета используются при диагностических и иммунологических исследованиях у больных и здоровых людей.

С этой целью применяют серологические исследования (от лат. serum — сыворотка + logos — учение) — методы изучения антител и антигенов с помощью реакций антиген — антитело в сыворотке крови и других жидкостях, а также тканях организма.

Обнаружение в сыворотке крови больного антител к возбудителю инфекционной болезни или соответствующего антигена позволяет установить этиологический фактор заболевания. При выделении микроорганизма от больного проводят идентификацию возбудителя, изучая его антигенные свойства с помощью иммунной диагностической сыворотки (так называемая серологическая идентификация микроорганизмов). Серологические исследования применяют также для определения антигенов различных веществ, групп крови, тканевых антигенов, антигенов опухолей, а также уровня гуморального звена иммунитета. Для выявления иммунных комплексов, образовавшихся при специфическом взаимодействии антиген — антитело, также используют различные серологические реакции.

Различают реакции агглютинации, преципитации, нейтрализации, реакции с участием комплемента, с использованием меченых антител и антигенов (радиоиммунологический, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный). Перечисленные реакции отличаются по регистрируемому эффекту и технике постановки, однако все они основаны на реакции взаимодействия антигена с антителом и применяются для выявления как антител, так и антигенов.

Реакция агглютинации (РА) — простая по постановке реакция, при которой происходит склеивание корпускулярных антигенов (микроорганизмы, эритроциты, другие клетки, а также индифферентные корпускулярные частицы с адсорбированными на них антигенами) под действием антител, что проявляется образованием осадка или хлопьев. Реакцию агглютинации используют для определения антител в сыворотке крови больных, например при брюшном тифе и паратифах (реакция Видаля), бруцеллезе (реакции Райта, Хеддлсона), туляремии и других инфекционных болезнях, а также для определения возбудителя, выделенного от больного. Эта же реакция применяется для определения групп крови.

Реакция агглютинации имеет несколько разновидностей.

Развернутую реакцию агглютинации проводят в пробирках. К разведениям сыворотки больного добавляют взвесь убитых микроорганизмов (диагностикум) и через определенное время при 37 °С отмечают наибольшее разведение (титр) сыворотки, при котором произошла агглютинация.

Ориентировочную реакцию агглютинации ставят на предметном стекле для определения возбудителя, выделенного от больного. К капле диагностической иммунной сыворотки в

разведении 1:10, 1:20 добавляют чистую культуру возбудителя. Если появляется хлопьевидный осадок, ставят развернутую реакцию агглютинации с культурой, выделенной от больного, и с разведениями диагностической сыворотки. Реакцию ставят с увеличивающими разведениями диагностической сыворотки, добавляя в каждую дозу сыворотки 2—3 капли взвеси микроорганизма. Реакцию считают положительной, если агглютинация отмечается в разведении, близком к титру диагностической сыворотки. В контролях (сыворотка, разведенная изотоническим раствором хлорида натрия, или взвесь микроорганизмов в том же растворе) осадок в виде хлопьев должен отсутствовать. Широко применяют диагностические адсорбированные агглютинирующие сыворотки, которые получают в реакции адсорбции и удаления родственных перекрестно реагирующих антител по Кастеллани.

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА) основана на использовании эритроцитов с адсорбированными на их поверхности антигенами или антителами (эритроцитарный диагностикум), взаимодействие которых с соответствующими антителами или антигенами сыворотки крови больных вызывает выпадение эритроцитов на дно пробирки в виде фестончатого осадка. Реакцию применяют для диагностики инфекционных болезней, определения гонадотропного гормона в моче при установлении беременности, выявления повышенной чувствительности больного к лекарственным препаратам и гормонам.

Реакция торможения гемагглютинации (РТГА) основана на способности антител иммунной сыворотки нейтрализовать вирусы, которые в результате этого процесса теряют свойство агглютинировать эритроциты. Реакцию применяют в диагностике многих вирусных болезней, возбудители которых (вирусы гриппа, кори, краснухи, клещевого энцефалита и др.) могут агглютинировать эритроциты различных животных.

Реакция агглютинации для определения групп крови и резус-фактора. Антитела к резус-фактору эритроцитов являются неполными, поэтому, связываясь с эритроцитами, эти антитела не могут их агглютинировать. Для их выявления дополнительно в реакцию вводят антиглобулиновую сыворотку, содержащую антитела к иммуноглобулинам человека (реакция Кумбса). Антитела антиглобулиновой сыворотки, взаимодействуя с неполными антителами к резус-фактору, адсорбированными на эритроцитах, агглютинируют эритроциты. С помощью реакции Кумбса выявляют как антитела против резус-фактора, так и резус-фактор; диагностируют гемолитическую болезнь новорожденных, эритроциты которых соединяются с циркулирующими в крови неполными антителами к резус-фактору.

Разновидностью реакции агглютинации является реакция коагглютинации — реакция, в которой антигены возбудителя определяют с помощью стафилококков, предварительно обработанных иммунной диагностической сывороткой. Стафилококки, содержащие протеин А, имеющий сродство к иммуноглобулинам, неспецифически адсорбируют антимикробные антитела, которые затем взаимодействуют активными центрами с соответствующими микроорганизмами, выделенными от больных. В результате коагглютинации образуются хлопья, состоящие из стафилококков, антител диагностической сыворотки и определяемого микроорганизма.

Реакция преципитации (РП) — осаждение комплекса антиген — антитело, образующегося в результате соединения растворимого антигена со специфическими антителами. Осадок комплекса антиген — антитело называется преципитатом. Реакцию ставят в пробирках нанесением (наслоением) раствора антигена на иммунную сыворотку. При оптимальном соотношении антигена и антител на границе этих растворов образуется непрозрачное кольцо преципитата (реакция кольцепреципитации). Избыток антигена не влияет на результат реакции кольцепреципитации в результате постепенной диффузии реагентов к границе жидкостей. Если в качестве антигенов в реакции кольцепреципитации используют прокипяченные и профильтрованные водные экстракты органов и тканей, реакция носит название реакции термопреципитации (реакция Асколи).

Широкое распространение получили реакции преципитации в полужидком геле агара или агарозы — двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и др.

Для постановки реакции двойной иммунодиффузии по Оухтерлони растопленный агаровый гель выливают тонким слоем на стеклянную пластинку и после затвердевания вырезают в нем лунки размером 2—3 мм. В лунки раздельно помещают антигены и иммунные сыворотки, которые, диффундируя в агар, образуют в месте встречи преципитат в виде белой полосы.

При постановке реакции радиальной иммунодиффузии иммунную сыворотку вносят в агаровый гель. В лунки геля помещают раствор антигена, который, диффундируя в гель, образует кольцевые зоны преципитации вокруг лунок. Диаметр кольца преципитации пропорционален концентрации антигена. Реакцию используют, в частности, для определения содержания в крови иммуноглобулинов различных классов, компонентов системы комплемента.

Иммуноэлектрофорез сочетает метод электрофореза и реакцию преципитации; смесь антигенов разделяют в геле с по-

мощью электрофореза, затем параллельно зонам электрофореза вносят иммунную сыворотку, антитела которой диффундируют в гель и образуют в месте встречи с антигеном линии преципитации. Разновидностью преципитации является реакция флоккуляции — появление опалесценции или хлопьевидной массы (иммунопреципитация) при реакции токсин — антитоксин или анатоксин — антитоксин; применяется для определения активности анатоксина или антитоксической сыворотки.

Реакция нейтрализации (РН). Антитела иммунной сыворотки способны нейтрализовать повреждающее действие микроорганизмов или их токсинов на чувствительные клетки ткани. Это связано с блокадой микробных антигенов антителами, т. е. их нейтрализацией. При постановке реакции смесь антиген — антитело, полученную in vitro, вводят животным или вносят в культуру клеток. При отсутствии повреждающего действия микроорганизмов или их антигенов и токсинов говорят о нейтрализующем действии иммунной сыворотки и, следовательно, специфичности взаимодействия комплекса антиген — антитело.

Реакции с участием комплемента основаны на активации комплемента в результате присоединения его к антителам, находящимся в комплексе с антигеном (реакции связывания комплемента, радиального гемолиза и др.).

Реакцию связывания комплемента (РСК) проводят в две фазы: 1-я фаза — инкубация смеси искомого антигена (или антитела) с диагностической сывороткой (или антигеном-диагностикумом) и комплементом; 2-я фаза — индикаторная — определение наличия в смеси свободного комплемента добавлением гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к эритроцитам барана. В 1-й фазе реакции при образовании комплекса антиген — антитело происходит связывание им комплемента, во 2-й фазе гемолиз сенсибилизированных антителами эритроцитов отсутствует (реакция положительная). При отрицательной реакции, если антиген и антитело не соответствуют друг другу, комплемент остается свободным и во 2-й фазе реакции он присоединяется к комплексу эритроцит — антиэритроцитарное антитело гемолитической сыворотки, вызывая гемолиз. РСК применяют для диагностики многих инфекционных болезней, в частности сифилиса (реакция Вассермана).

Реакцию радиального гемолиза ставят в геле агара, содержащем эритроциты барана и комплемент. После внесения в лунки геля гемолитической сыворотки вокруг них в результате радиальной диффузии антител образуется зона гемолиза, размеры которой пропорциональны титру сыворотки. Таким образом можно определить активность комплемента и гемолитической сыворотки, а также антитела в сыворотке крови больных

гриппом, краснухой, клещевым энцефалитом. Для этого на эритроцитах адсорбируют соответствующие антигены вируса, а в лунки геля с данными эритроцитами добавляют сыворотку крови больного. Противовирусные антитела взаимодействуют с вирусными антигенами, адсорбированными на эритроцитах, после чего к этому комплексу присоединяются компоненты комплемента, вызывая гемолиз. Реакцию радиального гемолиза применяют также при определении антителообразования.

Реакция иммунного прилипания основана на активации системы комплемента корпускулярными антигенами (бактерии, вирусы), обработанными иммунной сывороткой. В результате образуется активированный третий компонент комплемента (C3b), который присоединяется к корпускулярному антигену в составе иммунного комплекса. На эритроцитах, тромбоцитах, макрофагах имеются рецепторы для C3b, благодаря чему при смешивании этих клеток с иммунными комплексами, несущими C3b, происходят их соединение и агглютинация.

Реакции с использованием меченых антител или антигенов. Реакция иммунофлюоресценции — РИФ (метод Кунса) основана на том, что антигены тканей или микроорганизмы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, меченными флюорохромами, способны светиться в УФ-лучах люминесцентного микроскопа (прямой метод). Бактерии в мазке, обработанные такой специфической сывороткой, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета. Различают три основные разновидности метода: прямой, непрямой, непрямой с комплементом.

Иммуноферментный анализ — ИФА (иммуноферментный метод) — выявление антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом (пероксидазой хрена, β-галактозой или щелочной фосфатазой). После соединения антигена с меченной ферментом иммунной сывороткой в смесь добавляют субстрат, который расщепляется ферментом с окрашиванием раствора в желто-коричневый (пероксидаза) или желто-зеленый (фосфатаза) цвет. Наиболее распространен твердофазный иммуноферментный метод. На твердом носителе, например в лунках микропанелей из полистирола, сорбируют антиген. В лунки с адсорбированным антигеном добавляют сыворотку крови больного и затем антиглобулиновую (противочеловеческую) сыворотку, меченную ферментом, и субстрат для фермента. При положительном результате изменяется цвет раствора. Твердофазный носитель можно сенсибилизировать не только антигеном, но и антителом. Тогда в лунки с сорбированными антителами вносят искомый антиген, добавляют иммунную сыворотку против антигена, меченную ферментом, затем субстрат для фермента. Иммуноферментный метод применяется для диагнос-

тики вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваний, в частности диагностики ВИЧ-инфекций, гепатита В и др.

Радиоиммунологический анализ (РИА) — количественное определение антител или антигенов, меченных радионуклидом, с применением аналогичных антител или антигенов: например, искомого антигена с применением иммунной сыворотки и аналогичного антигена, меченного радионуклидом. После их взаимодействия отделяют образовавшийся радиоактивный комплекс антиген — антитело и определяют его радиоактивность по счетчику импульсов: количество меченого антигена, связавшегося с антителами, обратно пропорционально количеству искомого антигена. Широкое распространение получили так называемые прямой и непрямой варианты твердофазного радиоиммунологического метода, при которых используют полистироловые плашки с адсорбированными антигенами или антителами. Метод применяют для выявления антигенов микроорганизмов, определения гормонов, ферментов, лекарственных веществ и иммуноглобулинов.

Иммуноблоттинг — определение антигенов или антител с помощью известных сывороток или антигенов. Метод основан на выделении антигена с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, последующем переносе выделенного антигена из геля на активированную бумагу или нитроцеллюлозу (блот-пятно) и выявлении на подложке искомого антигена с помощью ИФА. Используется как диагностический метод.

9.17. Иммунобиологические медицинские препараты

Иммунобиологическими называют препараты, которые оказывают влияние на иммунную систему, действуют через иммунную систему или принцип действия которых основан на иммунологических реакциях. Благодаря этим свойствам иммунобиологические препараты применяют для профилактики, лечения и диагностики инфекционных и тех неинфекционных болезней, в генезе которых играет роль иммунная система.

В группу иммунобиологических препаратов входят различные по природе, происхождению, способу получения и применения препараты, которые можно подразделить на следующие группы:

- вакцины и другие профилактические и лечебные препараты, приготовленные из живых микроорганизмов или микробных продуктов (анатоксины, фаги, эубиотики);
- иммунные сывороточные препараты;
- иммуномодуляторы;
- диагностические препараты, в том числе аллергены.

Иммунобиологические препараты применяют для активации, подавления или нормализации деятельности иммунной системы.

Воздействие иммунобиологических препаратов на иммунную систему может быть активным и пассивным, специфическим и неспецифическим. Активным воздействием называют непосредственную активацию иммунной системы организма препаратом (например, при вакцинации); пассивным — введение препаратов, способствующих деятельности иммунной системы (введение иммуноглобулинов, иммуномодуляторов). Действие препаратов может быть специфическим, если оно направлено на защиту от конкретного антигена (например, вакцина против коклюша, гриппа; иммунная сыворотка против столбняка и т. д.), и неспецифическим, если оно сводится к активации иммунной системы, повышению ее способности к выполнению защитных функций (например, иммуномодуляторы, активирующие фагоцитоз или пролиферацию иммунокомпетентных клеток).

Активацию или нормализацию деятельности иммунной системы с помощью иммунобиологических препаратов применяют при первичных и вторичных иммунодефицитах, для создания невосприимчивости к инфекционным болезням, подавления роста опухолевых клеток, лечения аллергических, аутоиммунных болезней.

Подавление деятельности иммунной системы с помощью иммунобиологических препаратов применяют при трансплантации органов и тканей, в некоторых случаях при аутоиммунных и аллергических болезнях.

Иммунная система специфически и неспецифически реагирует на действие патогенного агента, поступающего в организм извне или образующегося в организме в результате болезней и некоторых функциональных нарушений. Эти ответные реакции иммунной системы носят гуморальный и клеточный характер, они могут выявляться с помощью специфических тестов и иммунных реакций (см. главу 9). На основе этих реакций построено большинство диагностических препаратов.

9.17.1. Вакцины

Вакцинами называют иммунобиологические препараты, предназначенные для создания активного специфического иммунитета. Применяют их главным образом для профилактики, но иногда используют для лечения инфекционных болезней. Действующим началом вакцины является специфический антиген. В качестве антигена используют:

- живые или инактивированные микроорганизмы (бактерии, вирусы);
- выделенные из микроорганизмов специфические, так называемые протективные, антигены;

- образуемые микроорганизмами антигенные вещества (вторичные метаболиты), играющие роль в патогенезе болезни (токсины);
- химически синтезированные антигены, аналогичные природным;
- антигены, полученные с помощью метода генетической инженерии.

На основе одного из этих антигенов конструируют вакцину, которая может в зависимости от природы антигена и формы препарата включать консервант, стабилизатор и активатор (адъювант). В качестве консервантов применяют мертиолат (1:10 000), азид натрия, формальдегид (0,1—0,3 %) с целью подавления посторонней микрофлоры в процессе хранения препарата. Стабилизатор добавляют для предохранения от разрушения лабильных антигенов. Например, к живым вакцинам добавляют сахарозо-желатиновый агар или человеческий альбумин. Для повышения эффекта действия антигена к вакцине иногда добавляют неспецифический стимулятор-адъювант, активирующий иммунную систему. В качестве адъювантов используют минеральные коллоиды ($Al(OH)_3$, $AlPO_4$), полимерные вещества (липополисахариды, полисахариды, синтетические полимеры). Они изменяют физико-химическое состояние антигена, создают депо антигена на мес-

КЛАССИФИКАЦИЯ ВАКЦИН

Живые вакцины

- аттенуированные;
- дивергентные;
- векторные рекомбинантные.

Неживые вакцины:

- молекулярные:
  полученные путем биосинтеза;
  полученные путем химического синтеза;
  полученные методом генетической инженерии;
- корпускулярные:
  цельноклеточные, цельновирионные;
  субклеточные, субвирионные;
  синтетические, полусинтетические.

Ассоциированные вакцины

те введения. Вакцины с адъювантами называют адъювантными, сорбированными, адсорбированными или депонированными вакцинами.

В зависимости от природы, физического состояния в препарате и способа получения антигена вакцины делятся на живые и неживые, или инактивированные.

9.17.1.1. Живые вакцины

Живые аттенуированные вакцины конструируются на основе ослабленных штаммов микроорганизмов, потерявших вирулентность, но сохранивших антигенные свойства. Такие штаммы получают методами селекции или генетической инженерии. Иногда используют штаммы близкородственных в антигенном отношении, неболезнетворных для человека микроорганизмов (дивергентные штаммы), из которых получены дивергентные вакцины. Например, для прививки против оспы используют вирус оспы коров. Живые вакцины при введении в организм приживляются, размножаются, вызывают генерализованный вакцинальный процесс и формирование специфического иммунитета к патогенному микроорганизму, из которого получен аттенуированный штамм.

Получают живые вакцины путем выращивания аттенуированных штаммов на питательных средах, оптимальных для данного микроорганизма. Бактериальные штаммы культивируют или в ферментерах на жидких питательных средах, или на твердых питательных средах; вирусные штаммы культивируют в куриных эмбрионах, первично-трипсинизированных, перевиваемых культурах клеток. Процесс ведут в асептических условиях. Биомассу аттенуированного штамма подвергают концентрированию, высушиванию со стабилизирующей средой, затем ее стандартизируют по числу микроорганизмов и фасуют в ампулы или флаконы. Консервант к живой вакцине не добавляют. Обычно одна прививочная доза вакцины составляет 10^3—10^6 живых микроорганизмов. Срок годности вакцины ограничен 1—2 годами, вакцина должна храниться и транспортироваться при пониженной температуре (от 4 до 8 °С).

Живые вакцины применяют, как правило, однократно; вводят их подкожно, накожно или внутримышечно, а некоторые вакцины — перорально (полиомиелит) и ингаляционно.

Живые вакцины составляют примерно половину всех применяемых в практике вакцин. Наиболее важные для иммунопрофилактики живые вакцины приведены ниже.

Бактериальные живые вакцины: туберкулезная (из штамма

БЦЖ, полученного А. Кальметтом и К. Гереном); чумная (из штамма EV, полученного Г. Жираром и Ж. Робиком); туляремийная (из штамма №15, полученного Б. Я. Эльбертом и Н. А. Гайским); сибиреязвенная (из штамма СТИ-1, полученного Н. Н. Гинзбургом, Л. А. Тамариным и Р. А. Салтыковым); бруцеллезная (из штамма 19-ВА, полученного П. А. Вершиловой); против Ку-лихорадки (из штамма М-44, полученного В. А. Гениг и П. Ф. Здродовским).

Вирусные живые вакцины: оспенная (на основе вируса оспы коров); коревая (из штамма Л-16 и штамма Эдмонстон, полученных А. А. Смородинцевым и М. П. Чумаковым); полиомиелитная (из штаммов А. Сэбина типов 1, 2, 3); против желтой лихорадки (из штамма 17D); гриппозная (из лабораторных штаммов, полученных В. М. Ждановым и др.); против венесуэльского энцефаломиелита лошадей (из штамма 230, полученного В. А. Андреевым и А. А. Воробьевым); паротитная (из штаммов, полученных А. А. Смородинцевым и Н. С. Клячко).

Существуют или разрабатываются живые вакцины для профилактики других вирусных и бактериальных инфекций (аденовирусная, против краснухи, легионеллеза и др.). К живым вакцинам относятся так называемые векторные рекомбинантные вакцины, которые получают методом генетической инженерии. Векторные вакцинные штаммы конструируют, встраивая в геном (ДНК) вакцинного штамма вируса или бактерий ген чужеродного антигена. В результате этого векторный вакцинный штамм после иммунизации вызывает иммунитет не только к вакцинному штамму-реципиенту, но и к новому чужеродному антигену. Уже получены рекомбинантные штаммы вируса оспенной вакцины с встроенным антигеном HBs вируса гепатита В. Такая векторная вакцина может создавать иммунитет против оспы и гепатита В одновременно. Изучается также векторная вакцина на основе вируса осповакцины и антигена вируса бешенства, клещевого энцефалита.

9.17.1.2. Неживые (инактивированные) вакцины

К таким вакцинам относятся корпускулярные бактериальные и вирусные вакцины, корпускулярные субклеточные и субъединичные вакцины, а также молекулярные вакцины.

Корпускулярные вакцины представляют собой инактивированные физическими (температура, УФ-лучи, ионизирующее излучение) или химическими (формалин, фенол, β-пропиолактон) способами культуры патогенных или вакцинных штаммов бактерий и вирусов. Инактивацию проводят в оптимальном режиме (инактивирующая доза, температура, концентрация мик-

роорганизмов), чтобы сохранить антигенные свойства микроорганизмов, но лишить их жизнеспособности. Корпускулярные вакцины, полученные из цельных бактерий, называют цельноклеточными, а из неразрушенных вирионов — цельновирионными.

Инактивированные вакцины готовят в асептических условиях на основе чистых культур микроорганизмов. К готовым, дозированным (по концентрации микроорганизмов) вакцинам добавляют консервант. Вакцины могут быть в жидком (суспензии) или сухом виде. Вакцинацию выполняют 2—3 раза, вводя препарат подкожно, внутримышечно, аэрозольно, иногда перорально. Корпускулярные вакцины применяют для профилактики коклюша, гриппа, гепатита А, герпеса, клещевого энцефалита.

К корпускулярным вакцинам относят также субклеточные и субвирионные вакцины, в которых в качестве действующего начала используют антигенные комплексы, выделенные из бактерий или вирусов после их разрушения. Приготовление субклеточных и субвирионных вакцин сложнее, чем цельноклеточных и цельновирионных, однако такие вакцины содержат меньше балластных компонентов микроорганизмов.

Раньше субклеточные и субвирионные вакцины называли химическими, поскольку применяли химические методы при выделении антигенов, из которых готовили вакцину. Однако этот термин более применим к вакцинам, полученным методом химического синтеза.

В настоящее время используют субклеточные инактивированные вакцины против брюшного тифа (на основе О-, Н- и Vi-антигенов), дизентерии, гриппа (на основе нейраминидазы и гемагглютинина), сибирской язвы (на основе капсульного антигена) и др. Такие вакцины, как правило, применяют с добавлением адъювантов.

Молекулярные вакцины. К ним относят специфические антигены в молекулярной форме, полученные методами биологического, химического синтеза, генетической инженерии. Принцип метода биосинтеза состоит в выделении из микроорганизмов или культуральной жидкости протективного антигена в молекулярной форме. Например, истинные токсины (дифтерийный, столбнячный, ботулиновый) выделяются клетками при их росте. Молекулы токсина при обезвреживании формалином превращаются в молекулы анатоксинов, сохраняющие специфические антигенные свойства, но теряющие токсичность. Следовательно, анатоксины являются типичными представителями молекулярных вакцин. Анатоксины (столбнячный, дифтерийный, ботулиновый, стафилококковый, против газовой гангрены) получают путем выращивания глубинным способом в ферментаторах возбудителей столбняка, дифтерии, ботулизма и других микро-

организмов, в результате чего в культуральной жидкости накапливаются токсины. После отделения микробных клеток сепарированием культуральную жидкость (токсин) обезвреживают формалином в концентрации 0,3—0,4 % при 37 °С в течение 3—4 нед. Обезвреженный токсин — анатоксин, потерявший токсичность, но сохранивший антигенность, подвергают очистке и концентрированию, стандартизации и фасовке. К очищенным анатоксинам добавляют консервант и адъювант. Такие анатоксины называют очищенными сорбированными. Дозируют анатоксин в антигенных единицах (ЕС — единица связывания, ЛФ — флоккуляционная единица). Применяют анатоксины подкожно, внутримышечно; схема иммунизации состоит из 2—3 прививок с последующими ревакцинациями.

Выделение протективных антигенов в молекулярной форме из самих микроорганизмов — задача довольно сложная, поэтому приготовление молекулярных вакцин этим способом не вышло за рамки эксперимента. Более продуктивным оказался метод генетической инженерии, с помощью которого получены рекомбинантные штаммы, продуцирующие антигены бактерий и вирусов в молекулярной форме. На основе таких антигенов можно создавать вакцины. Так, уже разработана и выпускается промышленностью молекулярная вакцина, содержащая антигены вируса гепатита В, продуцируемые рекомбинантными клетками дрожжей. Создана молекулярная вакцина против ВИЧ из антигенов вируса, продуцируемых рекомбинантными штаммами E. coli.

Химический синтез молекулярных антигенов пока широко не применяется из-за своей сложности. Однако уже получены методом химического синтеза некоторые низкомолекулярные антигены [Петров Р. В., Иванов В. Т. и соавт. и др.]. Это направление, безусловно, будет развиваться.

9.17.1.3. Синтетические и полусинтетические вакцины

С целью повышения эффективности вакцин и снижения побочного действия за счет балластных веществ в настоящее время решается проблема конструирования искусственных вакцин. Основными компонентами таких вакцин являются антиген или его детерминанта в молекулярном виде, полимерный высокомолекулярный носитель для придания макромолекулярности антигену и адъювант, неспецифически повышающий активность антигена.

В качестве носителя используют полиэлектролиты (винилпирролидон, декстран), с которыми сшивается антиген.

9.17.1.4. Ассоциированные вакцины

Для одновременной иммунизации против ряда инфекций применяют поливалентные, или ассоциированные, вакцины. Они могут включать как однородные антигены (например, анатоксины), так и антигены различной природы (корпускулярные и молекулярные, живые и убитые).

Примером ассоциированной вакцины первого типа может служить секстаанатоксин против столбняка, газовой гангрены и ботулизма, второго типа — АКДС-вакцина, в которую входят столбнячный, дифтерийный анатоксины и коклюшная корпускулярная вакцина. В живую поливалентную ассоциированную полиомиелитную вакцину входят живые вакцинные штаммы вируса полиомиелита I, II, III типов.

В ассоциированные вакцины включаются антигены в дозировках, не создающих взаимной конкуренции, чтобы иммунитет формировался ко всем входящим в вакцину антигенам.

9.17.1.5. Массовые способы вакцинации

Вакцины вводят накожным, чрескожным (подкожно и внутримышечно), интраназальным (через нос), пероральным (через рот), ингаляционным (через легкие) путями. Способ введения вакцины обусловлен характером препарата и вакцинального процесса. Накожный, интраназальный, пероральный способы более надежны для живых вакцин. Сорбированные вакцины можно вводить только чрескожными методами. Однако любой метод должен обеспечивать реализацию иммуногенных свойств вакцины и не вызывать чрезмерных поствакцинальных реакций.

Большое значение имеют производительность и экономичность способа введения препарата. Это приобретает особую важность в случае необходимости быстрого охвата прививками больших масс людей в короткое время, например в период эпидемий. Применение скарификационного или шприцевого способа введения в этих ситуациях требует длительного времени и огромного числа медицинского персонала. Поэтому разработаны массовые способы иммунизации, к которым относят безыгольную инъекцию, пероральный и аэрозольный (ингаляционный) способы. Эти способы позволяют бригаде из 1—2 человек привить около 1000 и более человек в час. Для безыгольной инъекции применяют автоматы пистолетного типа, в которых струя жидкости (вакцины) под большим давлением проникает через кожу на заданную глубину (внутрикожно, подкожно, внутримышечно). Для пероральной и ингаляционной иммунизации используют специально сконстру-

ированные вакцины (таблетки, конфеты-драже, жидкие и сухие препараты).

Пероральные вакцины наиболее удовлетворяют требованиям, предъявляемым к массовым методам вакцинации, они менее реактогенны и исключают передачу «шприцевых» инфекций — ВИЧ (СПИД), вирусных гепатитов В и С, сифилиса, малярии. Широко применяют пероральную полиомиелитную вакцину; разработаны также пероральные таблетированные живые вакцины против чумы, оспы и других инфекций (А. А. Воробьев и др.).

9.17.1.6. Эффективность вакцин

Иммунизирующую способность вакцин проверяют в эксперименте на животных и эпидемическом опыте. В первом случае ее выражают коэффициентом защиты (КЗ), во втором — индексом эффективности (ИЭ). Как КЗ, так и ИЭ представляют собой отношение числа заболевших или погибших среди невакцинированных особей к числу заболевших или погибших среди вакцинированных особей при их инфицировании. Например, среди 1000 вакцинированных заболело 10 человек, а среди 1000 невакцинированных — 100 человек. В этом случае:

$$ИЭ = \frac{100}{10} = 10.$$

ИЭ для различных вакцин широко варьирует — от 1,5—2 до 500. Например, ИЭ гриппозных вакцин колеблется в пределах 1,5—2,5, а оспенной вакцины достигает 500.

Эффективность иммунизации зависит не только от природы и качества препарата, но и от схемы его применения (величина дозы, кратность применения, интервалы времени между прививками), а также состояния реактивности прививаемых (состояние здоровья, питание, витаминная обеспеченность, климатические условия и др.).

Система вакцинации для профилактики инфекционных болезней среди населения страны регламентируется календарем прививок, в котором, начиная с рождения и до старости, определено проведение обязательных прививок и прививок по показаниям. В каждой стране существует такой календарь прививок. Поствакцинальные (нежелательные, побочные) реакции, как местные, так и общие, на введение вакцин выражаются степенью интенсивности (диаметр отека, гиперемии на месте инъекции, высота температуры).

Перед выпуском каждой вакцины контролируют ее безвредность, иммуногенность и другие свойства на производстве и в

контрольных лабораториях, а выборочно — в Институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича.

9.17.2. Эубиотики

В результате нарушений нормального биоценоза микрофлоры кишечника возникают дисбактериозы, которые лежат в основе многих болезней или сопровождают болезни (см. главу 4). Для лечения дисбактериозов применяют препараты, приготовленные из микроорганизмов, которые являются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека. Эти препараты, предназначенные для нормализации кишечной флоры, называют эубиотиками. Наиболее часто применяют следующие эубиотики: бифидумбактерин, колибактерин, лактобактерин, субтилин, бификол. Препараты представляют собой живые высушенные культуры соответствующих микроорганизмов, обычно в таблетированной форме, с указанием числа микробных клеток в препарате. Разработаны также эубиотики в виде кисломолочных продуктов (кефир «Бифидо», «Биокефир» и др.). Учитывая, что эубиотики содержат живые микроорганизмы, они должны храниться в щадящих условиях.

Назначают эубиотики перорально по 2—3 раза в день длительными курсами от 1 до 6 мес, как правило, в комбинации с другими методами лечения.

9.17.3. Фаги

Фаги — иммунобиологические препараты, созданные на основе вирусов бактерий. Используются для диагностики, профилактики и лечения бактериальных инфекций. Фагодиагностика применяется для идентификации и индикации бактерий, фагопрофилактика — для предупреждения эпидемических болезней (брюшной тиф, дизентерия, холера и др.), фаготерапия — для лечения инфекционных болезней, вызванных бактериями (кишечные, раневые и другие инфекции). Механизм действия фагов — лизис клеток бактерий.

Фаги получают культивированием пораженных фагом бактерий и выделением из культуральной жидкости фильтрата, содержащего фаги, с последующим его высушиванием и таблетированием. Титрование фагов производят на соответствующих чувствительных к нему культурах бактерий, выращенных на плотных или жидких питательных средах.

Активность фага выражают числом частиц фага, содержащихся в 1 мл или 1 таблетке.

С профилактической и лечебной целью фаги назначают перорально или местно (орошение раневой поверхности) длительными курсами. Эффект фагопрофилактики и лечения умеренный.

9.17.4. Сывороточные иммунные препараты

К сывороточным иммунным препаратам относят иммунные сыворотки и иммуноглобулины. Иммунные сыворотки получают из крови гипериммунизированных (интенсивно иммунизированных) животных (лошади, ослы, кролики) соответствующей вакциной или крови иммунизированных людей (используется донорская, плацентарная, абортная кровь). Нативные иммунные сыворотки для удаления из них балластных белков и повышения концентрации антител подвергают очистке, используя различные физико-химические методы (спиртовой, ферментативный, аффинная хроматография, ультрафильтрация). Очищенные и концентрированные иммунные сыворотки называют иммуноглобулинами.

Иммунные сывороточные препараты, полученные из крови животных, называют гетерологичными, а из крови людей — гомологичными. Активность сывороточных препаратов выражают в титрах антител — антитоксинов, гемагглютининов, комплементсвязывающих, вируснейтрализующих и т. д.

Сывороточные иммунные препараты применяют для специфического лечения и экстренной профилактики. Основной механизм лечебного и профилактического действия сводится к связыванию и нейтрализации антителами бактерий, вирусов и их антигенов, в том числе токсинов в организме. В связи с этим различают противовирусные, антибактериальные, антитоксические иммунные сывороточные препараты.

Сывороточные препараты вводят внутримышечно, подкожно, иногда внутривенно. Эффект от введения препарата наступает сразу после введения и продолжается от 2—3 нед (гетерологичные антитела) до 4—5 нед (гомологичные антитела). Для исключения возникновения анафилактической реакции и сывороточной болезни сывороточные препараты вводят по методу Безредки.

Гомологичные сывороточные препараты широко применяют для профилактики и лечения вирусного гепатита, кори, для лечения ботулизма, столбняка, стафилококковых и других инфекций. Гетерологичные сывороточные препараты имеют строго ограниченное применение из-за опасности аллергических осложнений при их введении.

В последнее время получены иммунные препараты на основе моноклональных антител. Однако они еще не нашли широкого

лечебного и профилактического применения, а используются пока в диагностических целях.

9.17.5. Иммуномодуляторы

К этой группе иммунобиологических препаратов относятся иммуномодулирующие лекарственные средства химической или биологической природы, способные модулировать, т. е. стимулировать, угнетать или регулировать иммунные реакции в результате воздействия на активность иммунокомпетентных клеток, регуляторные механизмы, процесс образования иммунных факторов или другие иммунные процессы. Иммуномодуляторы по происхождению делят на гомологичные и гетерологичные. К гомологичным относятся иммуномодуляторы, вырабатываемые в организме, так называемые эндогенные иммуномодуляторы (цитокины, к которым принадлежат интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухолей, миелопептиды, вещества вилочковой железы и др.). Получение и свойства этих природных, естественных препаратов эндогенных иммуномодуляторов описаны в главе 6. К гетерологичным иммуномодуляторам относится группа химических веществ, оказывающих влияние на иммунную систему. Это левамизол (декарис), регулирующий созревание Т-лимфоцитов и гранулоцитов; левакадин (2-карбамоплазипирид), стимулирующий Т-хелперы и ингибирующий Т-супрессоры; циклоспорин А — иммунодепрессант. Эти препараты используют для подавления трансплантационного иммунитета при пересадках органов и др. Имеются иммуномодуляторы, преимущественно влияющие на систему мононуклеарных фагоцитов (нуклеинат натрия), а также препараты главным образом микробного происхождения (полисахариды или липополисахариды, продигиозан, пирогенал, мурамилдипептид и др.), которые повышают антиинфекционную резистентность. В качестве иммуномодуляторов применяют также антилимфоцитарную сыворотку и иммуноглобулины (пентаглобин, интраглобин).

В зависимости от оказываемого эффекта иммуномодуляторы делят на три группы: иммуностимуляторы, иммунодепрессанты и средства заместительной терапии. По механизму действия иммуномодуляторы делят на вещества, влияющие на Т-систему иммунитета, В-систему иммунитета и на систему мононуклеарных фагоцитов.

Иммуномодуляторы с учетом механизма их действия назначают при первичных и вторичных иммунодефицитах, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и других иммунопатологических состояниях.

9.17.6. Диагностические препараты

Диагностические иммунобиологические препараты широко применяют для диагностики инфекционных болезней, аллергических состояний, опухолевых процессов, иммунопатологических проявлений и т.д. Принцип действия диагностических препаратов основан на иммунологических реакциях (реакция антиген — антитело; клеточные реакции), которые регистрируются по физическим, химическим или клиническим эффектам.

Для диагностики инфекционных и неинфекционных болезней создано несколько сот диагностических иммунобиологических препаратов. С их помощью диагностируют ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты, брюшной тиф, дифтерию, корь и многие другие инфекционные болезни; пищевые, профессиональные и иные виды аллергий; локализацию злокачественных опухолей (рак печени, легких, прямой кишки и др.); иммунные взаимоотношения матери и плода, беременность; совместимость органов и тканей при пересадках; иммунодефицитные состояния.

Чувствительность и специфичность диагностических препаратов, основанных на иммунологических принципах, как правило, выше, чем других методов диагностики. Применение моноклональных антител и очищенных антигенов еще более повысило специфичность диагностических препаратов.

ПРИНЦИПЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Первым этапом микробиологической диагностики инфекционных болезней является выбор материала для исследования, обусловленный патогенезом заболевания.

Различают следующие методы микробиологической диагностики бактериальных инфекций: бактериоскопический, бактериологический, биологический, серологический, аллергический.

Бактериоскопический, бактериологический и биологический методы направлены на обнаружение возбудителя в исследуемом материале. Бактериоскопический метод заключается в приготовлении мазка из исследуемого материала, окраске его (иногда изучают возбудителя в живом состоянии) и микроскопии. Данный метод находит ограниченное применение, так как может быть использован лишь при наличии каких-либо морфологических или тинкториальных особенностей у возбудителя и достаточном содержании возбудителя в исследуемом материале. Чаще всего бактериоскопический метод применяют как ориентировочный.

Основным методом диагностики инфекционных заболеваний является бактериологический метод. Его применяют практически при всех бактериальных инфекциях для установления точного диагноза и нередко для назначения лечения, несмотря на продолжительность исследования — от 3 до 5 дней (иногда до 2 мес). Бактериологический метод включает посев исследуемого материала на питательные среды, выделение чистой культуры и ее идентификацию. В том случае, если в исследуемом материале предполагается содержание возбудителя в достаточном количестве, посев материала производят на плотные питательные среды (для получения изолированных колоний). При незначительном содержании микроорганизмов исследуемый материал прежде всего засевают на жидкие питательные среды — среды обогащения. Идентификацию выделенной чистой культуры производят по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим, антигенным и токсигенным свойствам (в зави-

симости от вида возбудителя). Определение перечисленных свойств позволяет установить вид возбудителя. С эпидемиологической целью производят внутривидовую идентификацию (эпидемиологическое маркирование) выделенной культуры: определяют ее фаговар, биовар и т. д. Кроме того, для назначения рациональной химиотерапии, как правило, определяют чувствительность выделенной культуры к антибиотикам.

При заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями, необходимо определять количество микроорганизмов в исследуемом материале.

Биологический метод направлен на обнаружение в исследуемом материале возбудителя или его токсина. Метод заключается в заражении исследуемым материалом лабораторных животных с последующим выделением чистой культуры возбудителя и ее идентификацией или определением природы токсина.

Однако постановка микробиологического диагноза инфекционного заболевания возможна не только с помощью выделения и идентификации возбудителя, но и при обнаружении специфических антител к нему. Для этого используют серологический метод, заключающийся в постановке реакций иммунитета. Антитела к возбудителю заболевания появляются, как правило, к концу 1-й недели заболевания, с этого времени и используют названный метод. В некоторых случаях серологический метод может быть направлен на выявление специфического антигена непосредственно в исследуемом материале. В частности, для экспресс-диагностики инфекционного заболевания применяют реакцию иммунофлюоресценции, позволяющую быстро (в течение нескольких часов) выявить возбудителя в исследуемом материале.

И, наконец, аллергический метод направлен на выявление повышенной чувствительности организма к специфическому аллергену, которым является возбудитель заболевания. Примером этого метода является постановка кожно-аллергических проб. В основе метода лежит феномен гиперчувствительности замедленного типа.

Применяют также молекулярно-генетические методы диагностики: ПЦР, гибридизация ДНК и др.

Глава 10

ВОЗБУДИТЕЛИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

10.1. Возбудители бактериальных кишечных инфекций

10.1.1. Возбудители эшерихиозов

Эшерихиозы — заболевания, возбудителями которых является Escherichia coli. Различают энтеральные (кишечные, эпидемические) эшерихиозы — острые инфекционные болезни, характеризующиеся преимущественным поражением пищеварительного тракта, возбудителями которых являются диареегенные штаммы E. coli, и парентеральные эшерихиозы, протекающие с поражением любых органов и вызываемые условно-патогенными штаммами E. coli. Кишечная палочка была открыта Т. Эшерихом (1885).

Значение E. coli. Кишечная палочка — нормальный представитель микрофлоры толстой кишки; выполняет ряд полезных функций, в том числе антагониста патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий, грибов рода Candida, принимает участие в синтезе витаминов группы В, Е, K_2, частично расщепляет клетчатку. В толстом кишечнике обитают E. coli, относящиеся к серогруппам О2, О7, О9 и др.

E. coli широко используется в научных и практических целях, являясь универсальной генетической моделью, объектом, широко применяемым в генетической инженерии и биотехнологии; ее также используют как санитарно-показательный микроорганизм для выявления фекального загрязнения объектов окружающей среды.

Однако E. coli может причинить и вред человеку. Условно-патогенные штаммы, обитающие в толстой кишке, при ослаблении иммунной системы организма могут вызвать различные гнойно-воспалительные заболевания за пределами пищеварительного тракта: циститы, отиты, менингиты и даже коли-сепсис. Эти заболевания называют парентеральными эшерихиозами.

Существуют также и безусловно патогенные штаммы E. coli — диареегенные, или энтеропатогенные, кишечные палочки (ЭПКП), которые, попадая в организм извне, вызывают вспышки заболеваний, именуемых энтеральными (кишечными, эпидемическими) эшерихиозами. Представители более чем 80 серогрупп E. coli являются энтеропатогенными (например, О55; О111; О15). От ЭПКП чаще страдают грудные дети, у которых иммунная система еще не сформировалась, не вырабатываются собственные

иммуноглобулины, защищающие от грамотрицательных бактерий, а кислотность желудочного сока низкая. У детей развивается колиэнтерит. Но ЭПКП могут поражать и взрослых, причем эшерихиоз может протекать, например, по типу холеры или дизентерии. Кроме того, E. coli может быть причиной пищевой токсикоинфекции.

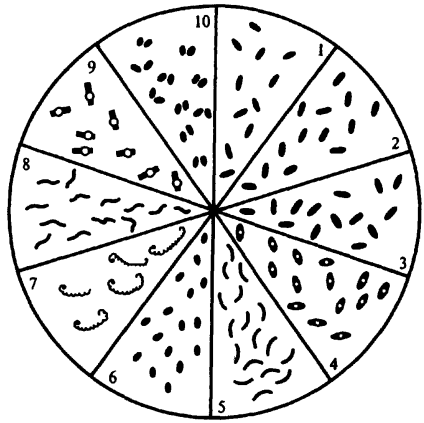


Рис.10.1. Бактерии — возбудители кишечных инфекций.

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

Таксономия. E. coli — основной представитель рода Escherichia, семейства Enterobacteriaceae, входящего в отдел Gracilicutes.

Морфология и тинкториальные свойства. E. coli — мелкие грамотрицательные палочки длиной 2—3 мкм, шириной 0,5—0,7 мкм с закругленными концами, в мазках располагаются беспорядочно (рис. 10.1); не образуют спор, некоторые штаммы имеют микрокапсулу; перитрихи; кроме жгутиков, иногда обнаруживаются пили.

Культивирование. Кишечная палочка — факультативный анаэроб; не требовательна к питательным средам, хорошо растет на простых питательных средах при температуре 37 ^{0}C и pH среды 7,2—7,4, вызывая диффузное помутнение жидкой среды и образуя обычные колонии на плотных средах. Для диагностики эшерихиозов широко используют дифференциально-диагностические среды Эндо, Левина и др.

Ферментативная активность. E. coli обладает высокой ферментативной активностью. Кишечная палочка — представитель семейства Enterobacteriaceae, расщепляющий в течение 24 ч лактозу.

Антигенная структура. Кишечная палочка обладает соматическим (O), жгутиковым (H) и поверхностным (K) антигенами. Каждый из антигенов неоднороден: O-антиген насчитывает более 170 вариантов, K-антиген — более 100, H-антиген — более 50. Строение O-антигена определяет принадлежность к серогруппе. Штамм, имеющий свой набор антигенов, свою антигенную формулу, называется серологическим вариантом E. coli. Например, штамм O55:K5:H21 относится к серогруппе O55.

Факторы патогенности. E. coli образует эндотоксин, оказывающий энтеротропное, нейротропное, пирогенное действие

(ЭПКП). ЭПКП продуцирует экзотоксин, который, адсорбируясь на эпителии тонкой кишки, вызывает гиперсекрецию воды и хлоридов в просвет тонкой кишки и нарушает обратное всасывание натрия, что приводит к усилению перистальтики, поносу и обезвоживанию. У некоторых диареегенных эшерихий, как и у возбудителей дизентерии, обнаружен инвазивный фактор, способствующий проникновению бактерий внутрь клеток. Патогенность ЭПКП также может проявляться в нефротоксическом действии, возникновении геморрагий. К факторам патогенности относятся также пили и белки, способствующие адгезии, и микрокапсула, препятствующая фагоцитозу.

Условно-патогенные и диареегенные кишечные палочки отличаются антигенной структурой и набором факторов патогенности.

Резистентность. Среди других энтеробактерий E. coli отличается более высокой резистентностью к действию различных факторов окружающей среды.

Эпидемиология энтеральных эшерихиозов (парентеральные эшерихиозы — см. раздел 13.1.7). Источником энтеральных эшерихиозов являются больные люди и животные. Механизм передачи инфекции фекально-оральный, основные пути передачи — пищевой, контактно-бытовой. Заболевание чаще носит характер вспышек.

Патогенез. Входные ворота инфекции — полость рта. E. coli, попадая в тонкую кишку и обладая тропизмом к клеткам ее эпителия, адсорбируется на них с помощью пилей и белков наружной мембраны. Бактерии размножаются, погибают, освобождая эндотоксин, который усиливает перистальтику кишечника, вызывает диарею, повышение температуры, признаки общей интоксикации. Кроме того, кишечная палочка выделяет экзотоксин, обусловливающий более тяжелую диарею, рвоту и значительное нарушение водно-солевого обмена. ЭПКП, образующие другие факторы патогенности, оказывают соответствующее действие на организм, что и определяет клиническую картину болезни.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается от 2 до 6 дней. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела, поноса, рвоты. Развивается обезвоживание, могут появиться кровь в испражнениях, признаки поражения почек. Формы энтеральных эшерихиозов могут быть различные — от бессимптомной до токсико-септической. Колиэнтериты являются одной из причин ранней детской смертности.

Иммунитет после перенесенного заболевания непрочный и непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Основной материал для исследования — испражнения. Диагностика осуществляется с по-

мощью бактериологического метода, при котором не только определяют род и вид выделенной чистой культуры, но и устанавливают принадлежность ее к серогруппе; внутривидовая идентификация заключается в определении серовара; обязательно определение антибиотикограммы.

Лечение. Для лечения заболеваний, вызываемых E. coli, используют антибиотики.

Профилактика. Проведение санитарно-гигиенических мероприятий.

10.1.2. Возбудители дизентерии

Бактериальная дизентерия, или шигеллез, — инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода Shigella, протекающее с преимущественным поражением толстой кишки. Название рода связано с именем К.Шиги, открывшего одного из возбудителей дизентерии.

Таксономия и классификация. Возбудители дизентерии относятся к отделу Gracilicutes, семейству Enterobacteriaceae, роду Shigella. Современная международная классификация приведена в табл.10.1.

Морфология и тинкториальные свойства. Шигеллы — грамотрицательные палочки с закругленными концами, длиной 2—3 мкм, толщиной 0,5—7 мкм (см. рис.10.1); не образуют спор, не имеют жгутиков, неподвижны. У многих штаммов обнаруживают ворсинки общего типа и половые пили. Некоторые шигеллы обладают микрокапсулой.

Культивирование. Дизентерийные палочки — факультативные анаэробы. Они нетребовательны к питательным средам, хорошо растут при температуре 37 ^{0}C и pH среды 7,2—7,4. На плотных средах образуют мелкие прозрачные колонии, в жидких средах — диффузное помутнение. В качестве среды обогащения для культивирования шигелл чаще всего используют селенитовый бульон.

Ферментативная активность. Шигеллы обладают меньшей ферментативной активностью, чем другие энтеробактерии. Углеводы они сбраживают с образованием кислоты. Важным призна-

Таблица 10.1. **Международная классификация шигелл**

Группа	Название вида	Варианты
А	Shigella dysenteriae	1—12 (серологические)
Б	Shigella flexneri	1—6 (серологические)
С	Shigella boydii	1—18 (серологические)
D	Shigella sonnei	1—7 (биохимические)

ком, позволяющим дифференцировать шигеллы, является их отношение к манниту: S. dysenteriae не ферментируют маннит, представители групп B, C, D маннитпозитивны. Наиболее биохимически активны S. sonnei, которые медленно (в течение 2 сут) могут сбраживать лактозу. На основании отношения S. sonnei к рамнозе, ксилозе и мальтозе различают 7 биохимических вариантов ее.

Антигенная структура. Шигеллы имеют О-антиген, его неоднородность позволяет выделять внутри групп серовары и подсеровары; у некоторых представителей рода обнаруживают К-антиген.

Факторы патогенности. Все дизентерийные палочки образуют эндотоксин, оказывающий энтеротропное, нейротропное, пирогенное действие. Кроме того, S. dysenteriae (серовар I) — шигеллы Григорьева—Шиги — выделяют экзотоксин, оказывающий энтеротоксическое, нейротоксическое, цитотоксическое и нефротоксическое действие на организм, что соответственно нарушает водно-солевой обмен и деятельность ЦНС, приводит к гибели эпителиальных клеток толстой кишки, поражению почечных канальцев. С образованием экзотоксина связано более тяжелое течение дизентерии, вызванной данным возбудителем. Экзотоксин могут выделять и другие виды шигелл. Обнаружен фактор проницаемости RF, в результате действия которого поражаются кровеносные сосуды. К факторам патогенности относятся также инвазивный белок, способствующий их проникновению внутрь эпителиальных клеток, а также пили и белки наружной мембраны, ответственные за адгезию, и микрокапсула.

Резистентность. Шигеллы обладают невысокой устойчивостью к действию различных факторов. Большей резистентностью обладают S. sonnei, которые в водопроводной воде сохраняются до $2^1/_2$ мес, в воде открытых водоемов выживают до $1^1/_2$ мес. S. sonnei могут не только достаточно долго сохраняться, но и размножаться в продуктах, особенно молочных.

Эпидемиология. Дизентерия — антропонозная инфекция: источником являются больные люди и носители. Механизм передачи инфекций — фекально-оральный. Пути передачи могут быть различные — при дизентерии Зонне преобладает пищевой путь, при дизентерии Флекснера — водный, для дизентерии Григорьева—Шиги характерен контактно-бытовой путь.

Дизентерия встречается во многих странах мира. В последние годы наблюдается резкий подъем заболеваемости этой инфекцией. Болеют люди всех возрастов, но наиболее подвержены дизентерии дети от 1 года до 3 лет. Количество больных увеличивается в июле — сентябре. Различные виды шигелл по отдельным регионам распространены неравномерно.

Патогенез. Шигеллы через рот попадают в желудочно-кишеч-

ный тракт и достигают толстой кишки. Обладая тропизмом к ее эпителию, с помощью пилей и белков наружной мембраны возбудители прикрепляются к клеткам. Благодаря инвазивному фактору они проникают внутрь клеток, размножаются там, в результате чего клетки погибают. В стенке кишечника образуются изъязвления, на месте которых затем формируются рубцы. Эндотоксин, освобождающийся при разрушении бактерий, вызывает общую интоксикацию, усиление перистальтики кишечника, понос. Кровь из образовавшихся язвочек попадает в испражнения. В результате действия экзотоксина наблюдается более выраженное нарушение водно-солевого обмена, деятельности ЦНС, поражение почек.

Клиническая картина. Инкубационный период длится от 1 до 5 дней. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38—39 ^{0}С, появляются боль в животе, понос. В стуле обнаруживают примесь крови, слизь. Наиболее тяжело протекает дизентерия Григорьева—Шиги.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитет не только видо-, но и вариантоспецифичен. Он непродолжителен и непрочен. Нередко заболевание переходит в хроническую форму.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала берут испражнения больного. Основой диагностики является бактериологический метод, позволяющий идентифицировать возбудителя, определить его чувствительность к антибиотикам, провести внутривидовую идентификацию (определить биохимический вариант, серовар или колициногеновар). При затяжном течении дизентерии можно использовать как вспомогательный серологический метод, заключающийся в постановке РА, РНГА (по нарастанию титра антител при повторной постановке реакции можно подтвердить диагноз).

Лечение. Больных тяжелыми формами дизентерии Григорьева—Шиги и Флекснера лечат антибиотиками широкого спектра действия с обязательным учетом антибиотикограммы, так как среди шигелл нередко встречаются не только антибиотикоустойчивые, но и антибиотикозависимые формы. При легких формах дизентерии антибиотики не используют, поскольку их применение приводит к дисбактериозу, что утяжеляет патологический процесс, и нарушению восстановительных процессов в слизистой оболочке толстой кишки.

Профилактика. Единственный препарат, который может быть использован в очагах инфекции с профилактической целью, — дизентерийный бактериофаг. Основную роль играет неспецифическая профилактика.

10.1.3. Возбудители брюшного тифа и паратифов

Брюшной тиф и паратифы А и В — инфекционные болезни, вызываемые соответственно Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella schottmuelleri, сопровождающиеся сходными патогенетическими и клиническими проявлениями, характеризующиеся поражением лимфатической системы кишечника, выраженной интоксикацией. Название рода Salmonella связано с именем Д. Сальмона.

Таксономия. Возбудители брюшного тифа и паратифов А и В относятся к отделу Gracilicutes, семейству Enterobacteriaceae, роду Salmonella, включающему более 2000 видов.

Морфология и тинкториальные свойства. Сальмонеллы — мелкие, длиной 2—3 мкм, шириной 0,5—0,7 мкм, грамотрицательные палочки с закругленными концами (см. рис.10.1). В мазках располагаются беспорядочно. Не образуют спор, имеют микрокапсулу, перитрихи.

Культивирование. Сальмонеллы — факультативные анаэробы. Они неприхотливы и растут без всяких особенностей на простых питательных средах при температуре 37 ^{0}C и pH среды 7,2—7,4. Элективной средой является, например, желчный бульон. При диагностике брюшного тифа, как и других кишечных инфекций, используют дифференциально-диагностические среды: Эндо, Левина, висмут-сульфитный агар и др.

Ферментативная активность. Биохимическая активность сальмонелл достаточно высока, но они обладают меньшим набором ферментов, чем E. coli, в частности не сбраживают лактозу. S. typhi менее активна, чем возбудители паратифов: она ферментирует ряд углеводов без образования газа.

Антигенные свойства. Сальмонеллы имеют О- и Н-антигены, состоящие из ряда фракций, или рецепторов. Каждый вид имеет определенный набор фракций. Ф. Кауфман и П.Уайт предложили схему классификации сальмонелл по антигенной структуре, в основу которой положено строение О-антигена. Все виды сальмонелл, имеющие общий, так называемый групповой, рецептор О-антигена, объединены в одну группу. Таких групп насчитывается в настоящее время 65. В схеме также указано строение Н-антигена. Некоторые виды сальмонелл, в том числе S. typhi, имеют поверхностный Vi-антиген — антиген вирулентности, с которым связана устойчивость бактерий к фагоцитозу.

Факторы патогенности. Сальмонеллы образуют эндотоксин, оказывающий энтеротропное, нейротропное и пирогенное действие. Белки наружной мембраны обусловливают адгезивные свойства, устойчивость к фагоцитозу связана с микрокапсулой.

Резистентность. Сальмонеллы довольно устойчивы к низкой температуре — в холодной чистой воде могут сохраняться до

полутора лет; очень чувствительны к дезинфицирующим средствам, высокой температуре, УФ-лучам. В пищевых продуктах (мясе, молоке и др.) сальмонеллы могут не только долго сохраняться, но и размножаться.

Эпидемиология. Источником брюшного тифа и паратифов являются больные люди и носители. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Преобладает водный путь передачи, реже встречаются пищевой и контактно-бытовой пути. Брюшной тиф и паратифы — заболевания, которые регистрируются в разных странах мира. Чаще болеют люди в возрасте от 15 до 30 лет. Наиболее высокая заболеваемость отмечается летом и осенью.

Патогенез. Возбудители попадают в организм через рот, достигают тонкой кишки, в лимфатических образованиях которой размножаются, а затем попадают в кровь. Током крови они разносятся по всему организму, внедряясь в паренхиматозные органы (селезенку, печень, почки, костный мозг). При гибели бактерий освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию. Из желчного пузыря, где сальмонеллы могут длительно, даже в течение всей жизни сохраняться, они вновь попадают в те же лимфатические образования тонкой кишки. В результате повторного поступления сальмонелл может развиться своеобразная аллергическая реакция, проявляющаяся в виде воспаления, а затем некроза лимфатических образований. Выводятся сальмонеллы из организма с мочой и испражнениями.

Клиническая картина. Клинически брюшной тиф и паратифы не отличимы. Инкубационный период продолжается 12—14 дней. Заболевание обычно начинается остро с повышения температуры тела, проявления слабости, утомляемости, нарушаются сон, аппетит. Для брюшного тифа характерны помрачение сознания (от греч. typhus — дым, туман), бред, галлюцинации, наличие сыпи. Очень тяжелыми осложнениями заболевания являются перитонит, кишечное кровотечение в результате некроза лимфатических образований тонкой кишки.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается прочный и продолжительный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для исследования используют кровь, мочу, испражнения. Основным методом диагностики является бактериологический, завершающийся внутривидовой идентификацией выделенной чистой культуры возбудителя — определением фаговара. Применяют также серологический метод — реакцию агглютинации Видаля, РНГА.

Лечение. Назначают антибиотики. Применяют также иммуноантибиотикотерапию (см. главу 7).

Профилактика. Для профилактики проводят санитарно-гигиенические мероприятия, а также используют вакцинацию в районах с неблагополучной эпидемической обстановкой. Применя-

ют брюшнотифозную химическую и брюшнотифозную спиртовую вакцины, последняя обогащена Vi-антигеном. Для экстренной профилактики в очагах инфекции используют брюшнотифозный бактериофаг (в виде таблеток с кислотоустойчивой оболочкой и в жидком виде).

10.1.4. Возбудители сальмонеллезов

Сальмонеллез — острая кишечная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, возбудителями которой являются многочисленные бактерии из рода Salmonella (кроме S. typhi, S. paratyphi A, S. schottmuelleri).

Род Salmonella содержит более 2000 видов, большая часть которых может стать причиной сальмонеллезов. Только в Москве и Московской области от больных выделяют около 100 видов сальмонелл. Чаще других обнаруживаются Salmonella typhimurium, S. enteritidis, S. heidelberg, S. newport.

Таксономическое положение и свойства сальмонелл описаны выше (см. раздел 10.1.3).

Эпидемиология. Основной источник заболевания — животные, преимущественно домашние (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи и др.) и птицы (куры, утки, гуси и др.). Носителями сальмонелл могут быть и другие представители фауны: мыши, голуби, черепахи, устрицы, тараканы и др. Реже источниками заболевания являются люди — больные и носители. Механизм заражения — фекально-оральный. Основной путь передачи инфекции — пищевой. Факторами передачи могут быть не только мясо животных и птиц, инфицированное при жизни животного либо при его обработке, но и яйца. Наиболее восприимчивы к заболеванию люди со сниженным иммунным статусом (в том числе грудные дети) и больные, получающие антибиотики. Заболевание широко распространено на всех континентах. Подъем заболеваемости наблюдается летом.

Патогенез. Сальмонеллы проникают в организм через рот, достигают тонкого кишечника, где и развертывается патологический процесс. Бактерии благодаря факторам адгезии прикрепляются к слизистой оболочке, проникают в ее глубокие слои, где захватываются макрофагами. Сальмонеллы размножаются и погибают с освобождением эндотоксина, который, помимо общей интоксикации, вызывает диарею и нарушение водно-солевого обмена. Находящаяся в нормальном состоянии микрофлора кишечника в значительной мере препятствует накоплению сальмонелл. В некоторых случаях (при снижении иммунного статуса и высокой вирулентности возбудителя) возможно развитие бактериемии и поражение костей, суставов, мозговых оболочек и других органов.

Клиника. Инкубационный период равен в среднем 12—24 ч. Заболевание характеризуется повышением температуры, тошнотой, рвотой, поносом, болью в животе. Как правило, продолжительность болезни составляет 7 дней. Но в некоторых случаях наблюдается молниеносная токсическая форма, приводящая к смерти больного.

Иммунитет после перенесенного заболевания сохраняется менее года.

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

Лечение сальмонеллеза заключается в промывании желудка, диете, введении жидкостей для нормализации водно-солевого обмена. Антибиотики при формах средней тяжести и легких не назначают, так как их применение приводит к дисбактериозу и в результате более длительному течению болезни; кроме того, очень велико число антибиотикорезистентных сальмонелл.

Профилактика неспецифическая — санитарно-гигиенические мероприятия, заключающиеся, в частности, в правильной кулинарной обработке мяса и яиц.

10.1.5. Возбудитель кишечного иерсиниоза

Кишечный иерсиниоз — инфекционная болезнь, вызываемая Yersinia enterocolitica, характеризующаяся поражением пищеварительного тракта, тенденцией к генерализации с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Возбудитель иерсиниоза был описан Д. Шлейфстейном и М. Колеманом (1939).

Таксономия. Yersinia enterocolitica относится к отделу Gracilicutes, семейству Enterobacteriaceae, роду Yersinia.

Морфология и тинкториальные свойства. Возбудитель иерсиниоза полиморфен: может иметь либо форму палочки с закругленными концами (длиной 0,8—1,2 мкм, шириной 0,5—0,8 мкм), либо овоидную форму с биполярным окрашиванием (см. рис.10.1). Спор не образует, иногда имеет капсулу. Перитрих, но подвижен лишь при температуре 18—20 °С, при 37 °С подвижность утрачивает. Некоторые штаммы имеют пили. Грамотрицателен.

Культивирование. Y. enterocolitica — факультативный анаэроб. Оптимальным pH среды для его роста является 7,2—7,4. Наиболее благоприятная температура 22—25 °С, что является особенностью этого микроорганизма. Он неприхотлив и растет на простых питательных средах.

Ферментативная активность. Биохимическая активность возбудителя иерсиниоза достаточно высока. В зависимости от отноше-

ния к некоторым углеводам различают 5 биохимических вариантов.

Антигенная структура. Бактерии имеют О- и Н-антигены, у некоторых штаммов обнаружен К-антиген. По О-антигену различают более 30 сероваров; от больных чаще всего выделяют О3 и О9 серовары.

Факторы патогенности. Y. enterocolitica имеет эндотоксин, оказывающий энтеротоксическое действие; некоторые штаммы — вещество, соответствующее экзотоксину, обладающее энтеротоксическим и цитотоксическим действием. У иерсиний обнаружен также инвазивный белок. Адгезивная активность иерсиний связана с пилями и белками наружной мембраны. Капсула препятствует фагоцитозу.

Резистентность. Возбудитель иерсиниоза чувствителен к высоким температурам, солнечным лучам, дезинфицирующим средствам, но очень устойчив к действию низких температур: хорошо переносит температуру — 15—20 °С, при 4 °С может размножаться.

Восприимчивость животных. Возбудитель иерсиниоза патогенен для многих животных, но экспериментальной модели для изучения заболевания до сих пор не существует.

Эпидемиология. Первые случаи иерсиниоза были описаны в начале 60-х годов во Франции, Бельгии, Швеции. Сейчас это заболевание встречается во многих странах мира. Y. enterocolitica широко распространена в природе, выделяют ее от многих видов животных и птиц. Обнаруживают иерсинии также в открытых водоемах, где они находятся в симбиозе с инфузориями, рыбами, что позволяет отнести кишечный иерсиниоз к сапронозным инфекциям. Источником инфекции для человека являются в основном домашние животные (свиньи, коровы, кошки). Механизм передачи инфекции — фекально-оральный, основной путь передачи — пищевой: заболевание может возникнуть при употреблении молока, мяса, фруктов, овощей, даже хранившихся в холодильнике. Возможны также контактно-бытовой (при контакте людей с больными животными) и водный пути передачи. Болеют иерсиниозом люди всех возрастов, но более восприимчивы к нему дети 1—3 лет. Заболевание встречается чаще в холодное время года.

Патогенез. Возбудитель попадает в организм через рот, в нижних отделах тонкой кишки прикрепляется к эпителию слизистой оболочки, внедряется в клетки эпителия, вызывая воспаление. Иногда в процесс вовлекается аппендикс. У людей ослабленных могут развиться сепсис, септикопиемия с образованием вторичных гнойных очагов в мозге, печени, селезенке.

Клиническая картина. Заболевание разнообразно по тяжести и клиническим проявлениям. Различают гастроэнтероколитическую,

аппендикулярную, септическую формы. Инкубационный период 1—4 дня. Заболевание начинается остро, повышается температура тела до 38—39 °С, появляются признаки общей интоксикации, развиваются симптомы в зависимости от формы болезни.

Иммунитет при иерсиниозе изучен мало.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат испражнения, моча, кровь, спинномозговая жидкость. Основной метод диагностики бактериологический, позволяющий идентифицировать возбудителя, определить антибиотикограмму, провести внутривидовую идентификацию (установить серовар, биохимический вариант, фаговар). В качестве вспомогательного применяют серологический метод (РНГА).

Лечение. Назначают антибиотики.

Профилактика. Соблюдение санитарно-гигиенических правил, особенно при хранении и приготовлении пищи.

10.1.6. Возбудитель холеры

Холера — особо опасная, карантинная инфекционная болезнь, вызываемая некоторыми представителями вида Vibrio cholerae, характеризующаяся поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена и интоксикацией. Холерный вибрион был выделен в 1883 г. Р. Кохом от больного холерой. В 1906 г. на карантинной станции Эль-Тор в Египте при обследовании паломников Ф. и У. Готшлихи выделили вибрион Эль-Тор.

Таксономия. Холерный вибрион относится к отделу Gracilicutes, семейству Vibrionaceae, роду Vibrio. Внутри вида Vibrio cholerae различают 2 основных биовара: biovar cholerae classic (выделенный Р. Кохом) и biovar eltor (открытый Ф. и Е. Готшлихами).

Морфология и тинкториальные свойства. Холерный вибрион — небольшая грамотрицательная изогнутая палочка длиной 2—4 мкм, толщиной 0,5 мкм (см. рис.10.1), не образует спор, не имеет капсулы, монотрих и чрезвычайно подвижен.

Культивирование. V. cholerae — факультативный анаэроб, но предпочитающий аэробные условия, поэтому на поверхности жидкой питательной среды образует пленку. Оптимальная температура для роста 37 °С, наиболее благоприятное значение pH среды в отличие от других микроорганизмов равно 8,5—9,0. Холерный вибрион — очень неприхотливый микроорганизм: растет на простых питательных средах, таких как 1 % щелочная пептонная вода, щелочной агар. Эти среды являются элективными для него. Характерной особенностью V. cholerae является быстрый рост — пленка на поверхности жидкой среды образуется через 6—8 ч. На плотной среде образует мелкие голубоватые колонии.

Ферментативная активность. Биохимическая активность холерного вибриона достаточно высока; он обладает большим набором ферментов. При идентификации наиболее важным является определение его отношения к маннозе, арабинозе и сахарозе. По способности ферментировать эти углеводы Хейберг все вибрионы семейства Vibrionaceae разделил на 8 групп; холерный вибрион относится к 1-й группе (манноза+, арабиноза-, сахароза+).

Антигенная структура. Холерный вибрион имеет О- и Н-антигены; в зависимости от строения О-антигена у него различают более 150 серогрупп. Возбудитель холеры относится к серогруппам О1 и О139 (его обозначение V. cholerae О1 и V. cholerae О139), все другие представители вида V. cholerae не являются возбудителями холеры, но могут вызывать, например, гастроэнтериты. О-антиген состоит из 3 компонентов: А, В и С. В зависимости от их сочетания различают 3 серовара возбудителя холеры — Огава (АВ), Инаба (АС) и Гикошима (АВС). Н-антиген неспецифичен для V. cholerae, он является общим для всего рода Vibrio.

Факторы патогенности. Холерный вибрион образует эндотоксин. Кроме того, он выделяет экзотоксин, состоящий из нескольких фракций, наиболее важной из которых является холероген. Холероген вызывает гиперсекрецию воды и хлоридов в просвет кишечника, нарушение обратного всасывания натрия, в результате возникает диарея, приводящая к обезвоживанию организма. Экзотоксин обладает также цитотоксическим действием и вызывает гибель клеток эпителия тонкой кишки. У возбудителя холеры имеются ферменты агрессии — фибринолизин, гиалуронидаза, лецитиназа, нейраминидаза. Патогенность связана также с адгезивными свойствами (белки наружной мембраны), подвижностью вибриона.

Дифференциация биоваров clolerae и eltor, сходных по всем перечисленным свойствам, производится с помощью ряда тестов; наиболее важные из них — чувствительность к специфическим бактериофагам, полимиксину и агглютинации куриных эритроцитов.

Резистентность. Более устойчивым к нагреванию, действию солнечных лучей, дезинфицирующим средствам является биовар eltor, хотя его резистентность сравнительно невысока. Очень чувствителен холерный вибрион к кислотам.

Восприимчивость животных. Животные к возбудителю холеры нечувствительны.

Эпидемиология. Холера — заболевание, известное с древних времен, но до начала XIX в. она встречалась только в Индии, где существовал постоянный очаг инфекции, сохраняющийся и в настоящее время. В 1817 г. очередная эпидемия холеры в Индии впервые вышла за ее пределы и охватила многие страны.

В 1817—1926 гг. было 6 пандемий холеры; с 1961 г. началась седьмая пандемия, причиной которой явился биовар eltor. В настоящее время регистрируется восьмая пандемия, вызванная V. cholerae O139 biovar eltor. Холера встречается более чем в 90 странах всех континентов, кроме Антарктиды. Это антропонозная инфекция; источником инфекции являются больные люди и носители (носительство биовара eltor встречается значительно чаще, чем биовара clolerae). Механизм передачи инфекции — фекально-оральный, среди путей передачи преобладает водный, однако возможны пищевой и контактно-бытовой.

Патогенез. Вибрионы, попадающие через рот в желудок, в результате действия соляной кислоты могут погибнуть. Однако при поступлении большого количества возбудителей и снижении кислотности желудочного содержимого (разбавление его водой, пищей, гастрит со сниженной кислотностью) вибрионы попадают в тонкую кишку, размножаются, прикрепляясь к ее эпителию, и выделяют экзотоксин, который нарушает водно-солевой обмен, приводит к резкому обезвоживанию организма и ацидозу. Испражнения, состоящие из жидкости и погибших клеток слизистой оболочки, имеют вид рисового отвара. При гибели вибрионов освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается от 1 до 6 дней. Заболевание развивается остро — с повышения температуры тела, рвоты, поноса (испражнения и рвотные массы имеют вид рисового отвара). Эта стадия продолжается 1—3 дня, затем заболевание может или закончиться (при легкой форме холеры) или перейти в следующую стадию — стадию гастроэнтерита (форма средней тяжести), когда усиливаются рвота и понос, больной теряет до 30 л жидкости в сутки. Резкое обезвоживание приводит к нарушениям сердечно-сосудистой, дыхательной систем, судорогам. Затем заболевание может перейти в третью стадию (тяжелая форма холеры) — холерного алгида (от лат. algidus — холодный), характерным признаком которого является снижение температуры тела до 34 °С. Холерный алгид заканчивается смертью больного.

Биовар eltor в отличие от биовара cholerae чаще вызывает заболевание, протекающее в легкой форме.

Иммунитет, вероятно, непрочный и непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются рвотные массы, испражнения, пищевые продукты, вода. Как ориентировочный может быть использован бактериоскопический метод. В основном применяют бактериологический метод, позволяющий идентифицировать возбудителя (определить V. cholerae O1 или O139), установить чувствительность к антибиотикам, провести внутривидовую идентификацию — вы-

явление биовара и серовара. Экспресс-диагностику холеры производят с помощью РИФ.

Лечение. Назначают антибиотики широкого спектра действия и вводят плазмозамещающие жидкости.

Профилактика. Главные профилактические мероприятия — неспецифические санитарно-гигиенические и карантинные. Для специфической профилактики, имеющей вспомогательное значение, применяют холерную убитую вакцину и холерную комбинированную вакцину, состоящую из двух компонентов: холерогена-анатоксина и О-антигена холерного вибриона.

10.1.7. Возбудители бруцеллеза

Бруцеллез — инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода Brucella, характеризующаяся длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. Название рода связано с именем Д.Брюса, открывшего в 1886 г. возбудителя бруцеллеза.

Таксономия. Основные возбудители бруцеллеза — Brucella melitensis, B. abortus, B. suis, относятся к отделу Gracilicutes, роду Brucella.

Морфология и тинкториальные свойства. Бруцеллы — мелкие грамотрицательные палочки овоидной формы длиной 0,6—1,5 мкм, шириной 0,5—0,7 мкм (см. рис.10.1). Не образуют спор, не имеют жгутиков и капсулы.

Культивирование. Бруцеллы — облигатные аэробы; B. abortus для роста нуждается в присутствии 5—10 % углекислого газа. Оптимальная температура для роста 37 °С, оптимальное значение pH среды 6,8—7,2. Бруцеллы требовательны к питательным средам и растут на специальных средах (печеночных и др.). Их особенностью является медленный (в течение 2—3 нед) рост.

Ферментативная активность. Биохимическая активность бруцелл сравнительно невысока.

Антигенная структура. Бруцеллы имеют 2 разновидности О-антигена — А и М. Эти антигены видоспецифичны; у B. melitensis в большем количестве содержится М-антиген, у B. abortus и B. suis преобладает А-антиген.

По биохимическим, антигенным свойствам, способности расти на средах с красителями фуксином и тионином внутри видов различают биовары.

Факторы патогенности. Бруцеллы образуют эндотоксин, обладающий высокой инвазивной способностью, а также продуцируют один из ферментов агрессии — гиалуронидазу. Их адгезивные свойства связаны с белками наружной мембраны.

Резистентность. Бруцеллы очень быстро погибают при кипя-

чении, действии дезинфицирующих средств, но довольно устойчивы к низким температурам (в замороженном мясе сохраняются до 5 мес, в молочных продуктах до $1^1/_2$ мес).

Восприимчивость животных. К бруцеллам очень чувствительны морские свинки, кролики, белые мыши.

Эпидемиология. Бруцеллез — зоонозная инфекция; источником инфекции являются крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, реже олени, лошади, собаки, кошки и другие животные. В России основной источник бруцеллеза — овцы, выделяющие B. melitensis, но могут быть и коровы (B.abortus). Больные люди не являются источником инфекции. Заражение бруцеллезом происходит при употреблении молочных продуктов, мяса. Нередко заболевают люди, имеющие контакты с больными животными, например доярки, пастухи. Бруцеллез встречается в разных странах. Наблюдаются как спорадические случаи, так и вспышки заболевания в основном в животноводческих районах.

Патогенез. Бруцеллы проникают в организм через слизистые оболочки и кожу, попадают в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. Током крови бактерии разносятся по всему организму и внедряются в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку, костный мозг). Там они могут длительное время сохраняться и вновь попадать в кровь. При гибели бруцелл освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию организма. В патогенезе заболеваний играет также роль сенсибилизация организма бруцеллами.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 1 до 3 нед. Симптоматика развивающегося заболевания очень разнообразна. Бруцеллез характеризуется длительной лихорадкой, ознобами, потливостью, болями в суставах в результате их поражения. Нередко возникают радикулиты и миозиты. В патологический процесс вовлекаются также сердечно-сосудистая, мочеполовая и другие системы. Болезнь имеет затяжной характер.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется непрочный и непродолжительный иммунитет, он сохраняется в течение 6—9 мес. Нередко люди, перенесшие бруцеллез, вновь заболевают этой инфекцией.

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для исследования используют кровь, мочу, костный мозг. Основной метод диагностики — бактериологический, позволяющий определить не только род возбудителя, что важно для постановки диагноза, но и вид, установление которого производят для выявления источника инфекции. Применяют также серологический метод (реакции агглютинации Райта и Хеддльсона, РНГА, РСК и др.), кожные аллергические пробы (проба Бюрне с бруцеллином).

Лечение. Основное лечение — антибиотикотерапия. Очень редко используют для вакцинотерапии убитую вакцину.

Профилактика. Основная роль в профилактике бруцеллеза принадлежит санитарно-гигиеническим мероприятиям (в том числе пастеризации молока). Кроме того, применяют по эпидемическим показаниям живую бруцеллезную вакцину.

10.1.8. Возбудитель лептоспироза

Лептоспироз — инфекционная болезнь, вызываемая Leptospira interrogans, характеризующаяся поражением кровеносных капилляров, печени, почек, мышц, ЦНС, нередко сопровождающаяся желтухой. Возбудитель лептоспироза был выделен в 1914 г. Р. Инадо и И. Идо.

Таксономия. Возбудитель лептоспироза относится к отделу Gracilicutes, семейству Leptospiraceae, роду Leptospira.

Морфология и тинкториальные свойства. Лептоспиры — бактерии, имеющие извитую форму, длиной 7—14 мкм, толщиной 0,1 мкм (см. рис.10.1); характеризуются наличием многочисленных мелких завитков, концы лептоспир загнуты в виде крючков. Не образуют спор и капсул; подвижны — совершают поступательное, вращательное, сгибательное движения. Лептоспиры анилиновыми красителями красятся плохо, по Романовскому—Гимзе окрашиваются в розовый цвет, грамотрицательны. Оптимальный способ изучения их морфологии — темнопольная микроскопия.

Культивирование. Лептоспиры культивируют в аэробных условиях на специальных питательных средах с нативной кроличьей сывороткой при 25—35 °С и pH 7,2—7,4. Растут медленно.

Ферментативная активность. Биохимическая активность лептоспир невысокая.

Антигенная структура. Среди представителей рода Leptospira выделяют около 200 сероваров, объединенных в 19 серологических групп. Родоспецифическим является полисахаридный фибриллярный антиген, принадлежность к группе и варианту определяется соответственно оболочечными белковыми и липопротеиновым антигенами.

Факторы патогенности. Патогенные свойства лептоспир обусловлены образованием малоизученных экзотоксиноподобных веществ и эндотоксинов. Лептоспиры, кроме того, продуцируют фибринолизин и плазмокоагулазу.

Резистентность. Лептоспиры очень быстро погибают при действии высоких температур, дезинфицирующих средств, но достаточно устойчивы к низким температурам. В воде естественных водоемов сохраняют жизнеспособность в течение 5—10 дней, в сырой почве — до 270 дней.

Восприимчивость животных. Многие животные чувствительны к лептоспирам.

Эпидемиология. Лептоспироз — широко распространенный зооноз, встречается во всех частях света. Существуют природные очаги лептоспироза — преимущественно в лесах, заболоченных местностях, реках. Источником инфекции в них являются дикие животные — грызуны, лисы, песцы и др. Моча животных попадает в воду, загрязняет почву, растительность. Заболеваемость характеризуется строгой сезонностью (июнь — сентябрь) и связана с сельскохозяйственными работами (покос лугов, уборка сена), а также сбором грибов, ягод, охотой, рыбалкой. В сельской местности источником инфекции могут быть домашние животные: свиньи, крупный рогатый скот, собаки. Заражение может происходить пищевым путем, например при употреблении молока. Возможен также контактно-бытовой путь передачи — при уходе за больными животными. Однако основной путь передачи инфекции — водный. Нередко в сельской местности при купании людей в загрязненных мочой больных животных водоемах возникают «купальные» вспышки. Возможны случаи лептоспироза также в портовых городах, где много крыс.

Патогенез. Входные ворота инфекции — слизистые оболочки ротовой полости, глаз, носа, кожа. Лептоспиры распространяются по лимфатическим путям, проникают в кровь и током крови разносятся по организму, попадая в различные органы — печень, почки, легкие и т.д. В органах микроорганизмы интенсивно размножаются, затем вновь поступают в кровь. В результате действия возбудителей и их токсинов повреждается стенка кровеносных капилляров и наблюдаются кровоизлияния в различные органы и ткани. Больше всего страдают печень, почки, надпочечники, сердце, мышцы.

Клиническая картина. Инкубационный период обычно продолжается 7—10 дней, заболевание — 5—6 нед. Болезнь, как правило, начинается остро, температура тела повышается до 39—40 ^{0}C, появляются головная боль, резкие боли в мышцах, особенно в икроножных. В зависимости от поражения тех или иных органов появляются симптомы их повреждения: почечная недостаточность, желтуха и др. Характерна волнообразная лихорадка. Клинические формы лептоспироза различны — от легких до тяжелейших, приводящих к смерти.

Иммунитет. Иммунитет длительный, напряженный, но характеризуется строгой сероваро специфичностью.

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для исследования на 1-й неделе заболевания берут кровь, позже можно использовать мочу, спинномозговую жидкость. Применяют бактериоскопический метод («темнопольная микроскопия»): бактериологический, биологический методы. Но наиболее широко используют серологический метод (РСК, РНГА, РА, реакция лизиса); по нарастанию титра антител судят о наличии заболевания.

Лечение. Применяют антибиотики и противолептоспирозный гетерологичный иммуноглобулин.

Профилактика. Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении ряда правил: нельзя употреблять сырую воду из непроточных водоемов для питья и умывания, купаться в небольших водоемах, особенно в местах водопоя скота. Для специфической профилактики по эпидемическим показаниям используют убитую вакцину.

10.1.9. Возбудители кампилобактериозов

Кампилобактериоз — инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода Campylobacter, характеризующаяся преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Таксономия. Кампилобактерии относятся к отделу Gracilicutes, роду Campylobacter. Род Campylobacter включает C. jejuni, C. fetus, C. coli и др.

Морфология и тинкториальные свойства. Кампилобактерии — тонкие (длиной 0,5—5 мкм, толщиной — 0,2—0,5 мкм) палочки, имеющие форму латинской буквы S или изогнутые в спираль (см. рис.10.1). Спор и капсул не образуют. Очень подвижны, среди них встречают монотрихи, амфитрихи, лофотрихи. Анилиновыми красителями окрашиваются плохо, для выявления их используют карболовый фуксин. Грамотрицательны.

Культивирование. Кампилобактерии — обычно микроаэрофилы (растут при пониженной концентрации кислорода). Оптимальными для них являются pH среды 7,0, температура 37—42 ^{0}C. Для культивирования кампилобактерий используют специальные среды, на которых они образуют мелкие каплеобразные колонии. Растут медленно.

Ферментативная активность. Биохимическая активность кампилобактерий невысока.

Антигенные свойства. Кампилобактерии имеют О- и Н-антигены.

Факторы патогенности изучены недостаточно; вероятно, кампилобактерии образуют энтеротоксин и цитотоксин.

Резистентность. Кампилобактерии чувствительны к действию высоких температур, однако достаточно долго сохраняются при низких температурах — из замороженного мяса их выделяют через несколько месяцев, на различных предметах при комнатной температуре они сохраняются до 2 нед.

Восприимчивость животных. К кампилобактериям чувствительны морские свинки, хомяки.

Эпидемиология. Кампилобактериоз — болезнь, широко распространенная во многих странах мира (заболеваемость составляет

5—10 % от всех кишечных инфекций). Это зоонозное заболевание. Источником инфекции являются многие виды животных, преимущественно домашние и сельскохозяйственные: кролики, кошки, утки. Очень редко передается заболевание от человека человеку. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Пути передачи — преимущественно водный и пищевой (при употреблении мяса, молока больных животных). При уходе за больными животными возможен также контактно-бытовой путь. Чаще кампилобактериозом болеют дети, пожилые люди, беременные женщины — люди с ослабленной иммунной системой.

Патогенез. Кампилобактерии попадают в организм обычно через рот, иногда через поврежденную кожу. В желудке, тонкой и толстой кишках развивается воспалительная реакция. Имеет место бактериемия, в результате чего у ослабленных людей могут образоваться вторичные воспалительные очаги (менингит, энцефалит, эндокардит, перитонит и др.). У беременных женщин возможна трансплацентарная передача инфекции, что приводит к абортам или заражению плода.

Клиническая картина. Инкубационный период обычно продолжается 1—2 дня. Заболевание чаще протекает в виде гастроэнтерита, характеризующегося острым началом, повышением температуры тела, болями в животе, тошнотой, рвотой, поносом (иногда с примесью крови и слизи). Могут наблюдаться симптомы обезвоживания организма. Иногда, особенно у новорожденных, развивается септикопиемия. В зависимости от характера течения различают острые и хронические формы кампилобактериоза.

Иммунитет. До настоящего времени не изучен.

Микробиологическая диагностика. Проводят исследования испражнений, крови, спинномозговой жидкости больного с помощью бактериологического метода. Для ретроспективной диагностики применяют серологический метод (РСК, РНГА с исследованием парных сывороток).

Лечение. Назначают антибиотики.

Профилактика. Выявление больных, соблюдение санитарно-гигиенических норм при уходе за животными, тщательная обработка мясных и молочных продуктов.

10.1.10. Возбудители пищевых токсикоинфекций и интоксикаций

Пищевые токсикоинфекции — острые болезни, возникающие в результате употребления пищи, инфицированной микроорганизмами, и характеризующиеся симптомами гастроэнтерита и нарушением водно-солевого обмена. В том случае, если для разви-

тия болезни достаточно попадания в организм с пищей лишь токсинов микробов, говорят о пищевых интоксикациях.

Этиология. Возбудителями пищевых токсикоинфекций являются различные условно-патогенные бактерии — Escherichia coli, Clostridium perfringens, Bacillus cereus, некоторые виды протея, клебсиелл, вибрионов, энтерококков и др.; к возбудителям интоксикаций относятся Clostridium botulinum, стафилококки, некоторые грибы (см. главу 2). Заболевание, вызываемое C. botulinum, по патогенезу и клинической картине отличается от интоксикаций, вызванных другими микроорганизмами, и описывается отдельно.

Факторы патогенности. Возбудители пищевых токсикоинфекций продуцируют как эндо-, так и экзотоксины. Эндотоксины оказывают энтеротропное, нейротропное действие, повышают температуру тела, вызывают головную боль, недомогание и другие симптомы общей интоксикации. Экзотоксины обладают энтеротоксическими и цитотоксическими свойствами. В результате действия энтеротоксина усиливается секреция жидкости и солей в просвет кишечника, развивается диарея, с чем связано нарушение водно-солевого обмена. Цитотоксический эффект заключается в повреждении клеток эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта, в которой происходят воспалительные изменения. Патогенность возбудителей пищевых токсикоинфекций связана также с наличием капсулы, пилей у некоторых из них, выработкой ферментов агрессии.

Резистентность. Возбудители пищевых токсикоинфекций обладают достаточно высокой устойчивостью к действию различных факторов окружающей среды и могут довольно длительно сохраняться в различных пищевых продуктах. Для их уничтожения требуется длительная термическая обработка. Очень высокой резистентностью характеризуются спорообразующие бактерии — представители родов Bacillus и Clostridium.

Эпидемиология. Острые пищевые токсикоинфекции — заболевания, распространенные повсеместно. Болеют ими люди разных возрастов. Восприимчивость различна и зависит от дозы возбудителя, иммунного статуса человека, употребившего инфицированные продукты. Уровень заболеваемости увеличивается в теплое время года, что связано с благоприятными условиями для размножения микробов в продуктах. Источником инфекции могут быть животные и люди, выделяющие бо́льшую часть возбудителей пищевых токсикоинфекций с испражнениями. Из-за широкого распространения возбудителей в почве, воде, на различных предметах источник инфекции чаще всего установить трудно. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Путь передачи — пищевой. Употребление самых разных продуктов может привести к развитию пищевой токсикоинфекции или

интоксикации. В мясе, рыбе могут содержаться, например, протей, молочные продукты (сметана, мороженое, крем) являются наиболее благоприятной питательной средой для стафилококков, но в этих же продуктах, так же как и во многих других, могут находиться и другие микроорганизмы. Нередко продукты, инфицированные микроорганизмами, могут быть внешне не изменены.

Патогенез. Особенностью пищевых токсикоинфекций является способность возбудителей продуцировать экзо- и эндотоксины не только в организме человека, но и в пищевых продуктах, чем и объясняется короткий инкубационный период. Развитие стафилококковой пищевой интоксикации обусловлено лишь попаданием в организм экзотоксина.

В результате действия освобождающегося при гибели бактерий эндотоксина повышается температура тела, ухудшается самочувствие, могут возникнуть нарушения сердечно-сосудистой, нервной систем и др. Экзотоксины вызывают поражение пищеварительного тракта и нарушение водно-солевого обмена.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 2 до 24 ч. Заболевание начинается остро с кратковременного повышения температуры тела, озноба, слабости, появляются тошнота, рвота, боли в животе, понос. Как правило, заболевание продолжается 1—7 дней и заканчивается выздоровлением. Но возможны и молниеносные токсические формы, приводящие к летальному исходу.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитет непрочный и непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, остатки пищи. Для диагностики используют бактериологический метод.

Лечение. При острых пищевых токсикоинфекциях прежде всего назначают неспецифическое лечение — промывание желудка. Применение химиопрепаратов при неосложненном течении нецелесообразно.

Профилактика. Соблюдение санитарно-гигиенических норм при приготовлении и хранении пищи.

10.1.11. Возбудитель ботулизма

Ботулизм — инфекционная болезнь, характеризующаяся интоксикацией организма с преимущественным поражением ЦНС, возникающее в результате употребления пищевых продуктов, содержащих токсины Clostridium botulinum. C. botulinum был выделен в 1896 г. Э. Ван-Эрменгемом из организма погибшего и ос-

татков колбасы (лат. botulus — колбаса), употребление которой привело к смерти.

Таксономия. Возбудитель ботулизма относится к отделу Firmicutes, роду Clostridium.

Морфология и тинкториальные свойства. Возбудители ботулизма имеют форму палочек длиной 3—9 мкм, шириной 0,6—1 мкм с закругленными концами. Палочки образуют субтерминально расположенные споры (см. рис.10.1) и имеют вид теннисной ракетки. Капсулы не образуют, перитрихи. Грамположительны.

Культивирование. C. botulinum — строгий анаэроб. Оптимальная температура для роста 25—35 °С, pH среды 7,2—7,4. На кровяном агаре образует небольшие прозрачные колонии, окруженные зоной гемолиза. В высоком столбике сахарного агара колонии имеют вид пушинок или зерен чечевицы.

Ферментативная активность. C. botulinum обладает большим набором сахаролитических и протеолитических ферментов.

Антигенными свойствами, наиболее важными для идентификации возбудителя, обладает экзотоксин C. botulinum. Различают 7 сероваров возбудителя ботулизма — A, B, C, D, E, F, G, из которых наиболее распространены A, B, E.

Факторы патогенности. C. botulinum выделяет экзотоксин, самый сильный из всех биологических ядов. Смертельная доза для человека равняется 0,3 мкг. Ботулинический экзотоксин оказывает нейротоксическое, гемагглютинирующее действие. Его особенностью является высокая устойчивость к нагреванию (сохраняется в течение 10—15 мин при 100 °С), кислой реакции, высоким концентрациям поваренной соли, замораживанию, пищеварительным ферментам.

Резистентность. Споры C. botulinum обладают очень высокий резистентностью к высоким температурам (выдерживают кипячение в течение 3—5 ч).

Восприимчивость животных. К экзотоксину возбудителя ботулизма наиболее чувствительны лошади, морские свинки, белые мыши и другие животные.

Эпидемиология. Возбудитель ботулизма широко распространен в природе. Его обнаруживают в организме животных, рыб, ракообразных, откуда он попадает в почву и воду. В почве C. botulinum долгое время сохраняется в виде спор и даже может размножаться, что позволяет отнести ботулизм к сапронозным инфекциям. Из почвы ботулиническая палочка попадает в пищевые продукты, где размножается и выделяет экзотоксин. Путь передачи инфекции — пищевой. Чаще всего фактором передачи инфекции являются консервы (грибные, овощные, мясные, рыбные). От человека человеку заболевание не передается.

Патогенез. Ботулинический токсин попадает с пищей в пищеварительный тракт. Устойчивый к действию пищеварительных фер-

ментов, токсин всасывается через стенку кишечника в кровь и обусловливает длительную токсинемию. Токсин связывается нервными клетками и блокирует передачу импульсов через нервно-мышечные синапсы. В результате развивается паралич мышц гортани, глотки, дыхательных мышц, что приводит к нарушению глотания и дыхания, наблюдаются изменения со стороны органов зрения.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается от 6—24 ч до 2—6 дней. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь. Обычно заболевание начинается остро, но температура тела при этом остается нормальной. Возможны различные варианты ботулизма — с преобладанием симптомов поражения пищеварительного тракта, расстройств зрения или дыхательной функции. В первом случае заболевание начинается с появления сухости во рту, тошноты, рвоты, поноса. Во втором — первые проявления болезни связаны с нарушениями зрения (больной жалуется на «туман» перед глазами и двоение). В результате паралича мышц гортани появляется осиплость, а затем голос пропадает. Больные могут погибнуть от паралича дыхания. Заболевание может осложниться острой пневмонией, токсическим миокардитом, сепсисом. Летальность при ботулизме составляет 15—30 %.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет не формируется. Антитела, которые вырабатываются в течение заболевания, направлены против определенного серовара.

Микробиологическая диагностика. Исследуют промывные воды желудка, рвотные массы, остатки пищи. Применяют бактериологический метод, направленный на обнаружение возбудителя, биологический метод (реакцию нейтрализации токсина антитоксином in vivo) и серологический метод (РНГА), позволяющие выявить в исследуемом материале ботулинический токсин.

Лечение. Используют антитоксические противоботулинические гетерологичные сыворотки и гомологичные иммуноглобулины.

Профилактика. Основную роль в предупреждении ботулизма играет соблюдение определенных правил приготовления продуктов, прежде всего домашних консервов. Для специфической профилактики ботулизма ограниченно применяют тетра- и трианатоксин, в состав которых входят ботулинические анатоксины типов А, В, Е. Экстренная профилактика осуществляется с помощью противоботулинических сывороток.

10.1.12. Возбудитель листериоза

Листериоз — инфекционная болезнь, вызываемая Listeria monocytogenes, характеризующаяся различными вариантами течения, среди которых преобладают ангинозно-септическая и не-

рвная формы. Возбудитель листериоза описан М. Хапфесом (1911).

Таксономия. Возбудитель листериоза относится к отделу Firmicutes, роду Listeria. Род назван в честь шотландского хирурга Д. Листера.

Морфология и тинкториальные свойства. L. monocytogenes — короткие, слегка изогнутые палочки (длиной 0,5—0,5 мкм) или коккобактерии (см. рис.10.1). В мазках нередко располагаются параллельно или под углом друг к другу. Обладают жгутиками, капсулой. Не образуют спор. Грамположительны.

Культивирование. Возбудитель листериоза — аэроб, растет (но плохо) на обычных питательных средах при слабощелочной реакции среды и температуре 37 °С.

Ферментативная активность. Биохимическая активность невысокая.

Антигенная структура. Листерии имеют О- и Н-антигены, различия в антигенной структуре позволяют выделить 7 сероваров.

Факторы патогенности. Возбудитель листериоза образует эндотоксин. Обладает гемолитической, лецитиназной активностью, моноцитозстимулирующим действием (отсюда название monocytogenes).

Резистентность. Листерии обладают значительной устойчивостью: хорошо переносят низкие температуры, высушивание, при кипячении погибают в течение 3—5 мин. В воде, зерне, соломе при низких температурах могут сохраняться в течение нескольких лет. В молоке и мясе при 4 °С не только не гибнут, но и размножаются.

Восприимчивость животных. Многие животные чувствительны к листериям.

Эпидемиология. Листериоз относится к сапронозным инфекциям, для возбудителей которых внешняя среда является главным местом обитания. Листерии обнаруживают во многих природных объектах, но больше всего их находят в силосе и других растительных кормах. Выделяют листерии от многих диких (например, мышей, кабанов, лис) и домашних животных и птиц (например, коров, кроликов, собак, кошек, кур), которые, заражаясь при употреблении кормов и воды и друг от друга, могут быть источником инфекции для человека. Основным путем передачи листериоза является алиментарный — при употреблении мяса, молока, сыра, овощей. Возможны также водный, контактный пути передачи — при контакте с больными животными, воздушно-пылевой — при обработке шерсти животных, шкур, пуха. Обычно отмечаются спорадические случаи инфекции. Более восприимчивы к листериозу люди старше 55 лет, дети до 1 года и больные иммунодефицитами (с подавлением Т-системы),

Однако наиболее опасен листериоз для беременных женщин, у которых также снижен иммунный статус. Заболевание может передаваться плоду трансплацентарно, что приводит к гибели плода или рождению недоношенного больного ребенка, который обычно погибает. Заражение новорожденного от больной матери может происходить также во время родов.

Патогенез. Входные ворота инфекции — чаще всего слизистая оболочка пищеварительного тракта, дыхательных путей, поврежденная кожа. Листерии попадают в кровь, с кровью проникают в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку, лимфатические узлы) и нервную систему. В этих органах образуются листериомы — узелки, состоящие из измененных клеток органов и мононуклеарных фагоцитов, а также скоплений возбудителя. Листериомы могут некротизироваться, что приводит к дистрофическим изменениям органов. При гибели листерий освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию. В результате повреждения фагоцитов усугубляется состояние иммунодефицита.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается 2—4 нед. Заболевание может протекать по типу ангины, сепсиса, тифа, могут преобладать признаки поражения ЦНС (менингиты, энцефалиты, абсцесс мозга, психозы). По течению различают острые, подострые и хронические формы листериоза. Наиболее тяжело, по типу сепсиса, с высокой летальностью (более 50 %) протекает листериоз у новорожденных.

Иммунитет. Формируется непрочный иммунитет, носящий в основном клеточный характер.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — кровь, спинномозговая жидкость, смыв из зева, околоплодные воды. Применяют бактериологический, серологический (РСК, РНГА с парными сыворотками), аллергический методы.

Лечение. Назначают антибиотики.

Профилактика. Проводится неспецифическая профилактика. Молоко и мясо животных в очагах инфекции можно употреблять только после термической обработки. Беременных необходимо переводить на работу, где исключен контакт с животными.

10.2. Возбудители вирусных кишечных инфекций

Возбудителями кишечных инфекций является большая группа вирусов, вызывающих разнообразные по клиническим признакам болезни, основной механизм передачи которых — фекально-оральный. К ним относятся энтеровирусы, вирусы гепатитов А и Е, ротавирусы.

10.2.1. Энтеровирусы

Энтеровирусы (от греч. enteron — кишка), [illegible] обитание преимущественно в кишечнике человека, и выделяются в окружающую среду с фекалиями.

Таксономия и классификация. Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы, относятся к семейству Picornaviridae (от лат. pico — маленький, rna — РНК), роду Enterovirus. Представителями рода являются вирусы полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и новые вирусы типов 68—71.

Морфология и химический состав. Энтеровирусы — самые мелкие и наиболее простоорганизованные вирусы сферической формы диаметром 20—30 нм (рис. 10.2), состоят из одноцепочечной линейной плюс-нитевой РНК и капсида. Капсид состоит из 60 белковых субъединиц, уложенных по кубическому типу симметрии. Вирусы не имеют наружной суперкапсидной оболочки. В их составе нет углеводов и липидов, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим жирорастворителям.

Культивирование. Большинство энтеровирусов, за исключением вируса Коксаки А, хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых клеточных культурах [illegible]

Рис. 10.2. Энтеровирусы (электронограмма)

зьяны. Процесс репродукции вирусов происходит в цитоплазме клеток и сопровождается цитопатическим эффектом. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Антигенная структура. Антигенные свойства вирусов связаны с 4 видами капсидных белков. Энтеровирусы имеют общий для рода группоспецифический комплементсвязывающий и типоспецифические антигены.

Резистентность. Энтеровирусы устойчивы к факторам окружающей среды, поэтому длительно (месяцами) выживают в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода. Многие дезинфектанты (фенол, спирт, ПАВ) малоэффективны в отношении энтеровирусов, однако последние погибают при действии УФ-лучей, высушивания, окислителей, формалина, температуры 50 °С в течение 3 мин, при кипячении — в течение нескольких секунд.

Восприимчивость животных. Энтеровирусы существенно различаются по патогенности для лабораторных животных.

Эпидемиология и патогенез. Заболевания, вызываемые энтеровирусами, распространены повсеместно, отличаются массовым характером с преимущественным поражением детей. Водные, пищевые эпидемические вспышки энтеровирусных инфекций регистрируются в течение всего года, но наиболее часто в летние месяцы. Широко распространено носительство вирусов полиомиелита, Коксаки, ЕСНО.

Источником инфекции являются больные и носители, выделяющие энтеровирусы в большом количестве с фекалиями. Основной механизм передачи — фекально-оральный. Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, переносятся мухами. Однако в первые 1—2 нед болезни энтеровирусы кратковременно выделяются из носоглотки, обусловливая воздушно-капельный путь передачи.

Энтеровирусы проникают в организм через пищеварительный тракт, репродуцируются в эпителии и лимфатических узлах ротоглотки и тонкой кишки, затем попадают в кровь, вызывая вирусемию. Дальнейшее распространение вирусов, а также поражение того или иного органа зависит от типа энтеровируса и иммунного статуса человека.

Особенности клинических проявлений. Вирус полиомиелита вызывает самостоятельную нозологическую форму — полиомиелит. Другие энтеровирусы вызывают заболевания, характеризующиеся многообразием клинических проявлений, так как могут поражать различные органы и ткани: ЦНС (полиомиелитоподобные заболевания, менингиты и энцефалиты), поперечнополосатую мускулатуру (миалгия, миокардит), органы дыхания (острые респираторные заболевания), пищеварительный тракт (гас-

троэнтерит, диарея), кожные и слизистые покровы (конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее) и др.

Иммунитет. После перенесенной энтеровирусной инфекции в организме формируется стойкий, но типоспецифический иммунитет.

Профилактика. При большинстве энтеровирусных заболеваний специфические средства профилактики отсутствуют.

10.2.1.1. Вирусы полиомиелита

Полиомиелит — острое лихорадочное заболевание, которое в части случаев сопровождается поражением серого вещества (от греч. polyos — серый) спинного мозга и мозгового ствола, в результате чего развиваются вялые атрофические парезы и параличи мышц ног, рук, туловища.

Полиомиелит известен с глубокой древности. В 1909 г. К. Ландштейнер и Э. Поппер доказали вирусную этиологию полиомиелита.

Антигенная структура. Известны три серологических типа вирусов полиомиелита — I, II, III, которые не вызывают перекрестного иммунитета. Все три серотипа в эксперименте патогенны для обезьян, у которых возникает заболевание, сходное по клиническим проявлениям с полиомиелитом у человека.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Первичная репродукция вирусов происходит в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкой кишки. Это обусловливает обильное выделение вирусов из носоглотки и с фекалиями еще до появления клинических симптомов заболевания. Из лимфатической системы вирусы проникают в кровь (вирусемия), а затем в ЦНС, где они избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны), в результате чего возникают параличи. В случае накопления в крови вируснейтрализующих антител, блокирующих проникновение вируса в ЦНС, поражения ЦНС не наблюдается.

Инкубационный период продолжается в среднем 7—14 дней. Различают три клинические формы полиомиелита: паралитическую (1 % случаев), менингеальную (без параличей), абортивную (легкая форма). Заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания, головных болей, рвоты, болей в горле. Полиомиелит нередко имеет двухволновое течение, когда после легкой формы и наступившего значительного улучшения развивается тяжелая форма болезни. Паралитическую форму чаще вызывает вирус полиомиелита серотипа I.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается пожиз-

ненным типоспецифический иммунитет, обусловленный антителами и местной резистентностью слизистой оболочки глотки и кишечника. Пассивный естественный иммунитет сохраняется в течение 3—5 нед жизни ребенка.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются фекалии больных, отделяемое носоглотки, при летальных исходах — кусочки головного и спинного мозга, лимфатические узлы.

Выделение вирусов полиомиелита проводят путем заражения исследуемым материалом первичных (клетки почек обезьян) и перевиваемых культур клеток. О репродукции вирусов судят по цитопатическому эффекту. Идентифицируют (типируют) выделенный вирус с помощью типоспецифических сывороток в реакции нейтрализации (РН) на культуре клеток. Внутритиповая дифференциация «диких» (вирулентных) и вакцинных вариантов вируса полиомиелита проводится с помощью ИФА, РН цитопатического эффекта вируса в культуре клеток специфическими сыворотками, а также ПЦР.

Серодиагностика включает РСК, РН с парными сыворотками больных с помощью эталонных штаммов вируса.

Специфическая профилактика и лечение. Эпидемии полиомиелита охватывали в 40—50-х годах тысячи и десятки тысяч человек, из которых 10 % умирали и примерно 40 % становились инвалидами. Массовое применение вакцины против полиомиелита привело к резкому снижению заболеваемости в мире, в том числе и в нашей стране.

Разработанная Дж. Солком (1953) инактивированная вакцина против полиомиелита не предотвращала циркуляцию полиовирусов среди населения, поскольку не обеспечивала местную резистентность пищеварительного тракта.

А. Сэбин (1956) получил аттенуированные штаммы вируса полиомиелита трех типов и предложил использовать их в качестве живой вакцины.

В 1958 г. отечественные вирусологи А. А. Смородинцев и М. П. Чумаков разработали пероральную живую культуральную вакцину из штаммов Сэбина (выпускается в жидком виде), которую используют для прививок детям с трехмесячного возраста. Вакцина создает стойкий гуморальный и местный иммунитет.

Лечение полиомиелита симптоматическое. Применение гомологичного иммуноглобулина для предупреждения развития паралитических форм весьма ограничено.

10.2.1.2. Вирусы Коксаки, ЕСНО и энтеровирусы типов 68—71

Вирусы Коксаки выделены в 1948 г. в США в местечке Коксаки из испражнений больных полиомиелитоподобным заболеванием.

Вирусы Коксаки по степени патогенности для новорожденных мышей разделены на 2 группы — Коксаки А (поражают скелетную мускулатуру с развитием вялых параличей) и Коксаки В (поражают ЦНС с развитием спастических параличей; вызывают гибель мышей). Группа А представлена 23 серотипами, группа В — 6 серотипами, отличающимися по антигенным свойствам. Вирусы обладают гемагглютинирующей активностью.

Вирусы ЕСНО получили название по начальным буквам слов: enteric cytopathogenic human orphans viruses (дословно: кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты). Вирусы выделены в 1951—1953 гг. от больных с заболеванием, напоминающим полиомиелит. В отличие от вирусов полиомиелита и Коксаки вирусы ЕСНО непатогенны для всех видов лабораторных животных. Известно более 30 серотипов вирусов ЕСНО, отличающихся по антигенным свойствам. Многие серотипы обладают гемагглютинирующими свойствами. Энтеровирусы серотипов 68—71 выделены в 70-х годах. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирус типа 70 (выделен во время пандемии острого геморрагического конъюнктивита) и вирус типа 71 (выделен во время эпидемии от больных менингитами и энцефалитами). По биологическим свойствам эти вирусы занимают промежуточное положение среди других энтеровирусов.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служат фекалии, носоглоточный смыв, кровь, спинномозговая жидкость. Вирусы выделяют в культуре клеток и на новорожденных мышах. Выделенный вирус идентифицируют с помощью РН на соответствующих биологических объектах, а также РТГА (для энтеровирусов, обладающих гемагглютинирующей активностью). Серодиагностика такая же, как при полиомиелите.

Специфическая профилактика и лечение. Отечественными учеными разработана инактивированная вакцина против энтеровируса серотипа 71. В отношении других энтеровирусов вакцинопрофилактика отсутствует. Лечение симптоматическое.

10.2.1.3. Вирус гепатита А

Гепатит А — острое инфекционное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, поражением печени, в ряде случаев — желтухой и отличается склонностью к эпидемическому распространению.

Заболевание известно с глубокой древности и описано еще Гиппократом в IV—V вв. до н.э. Вирус гепатита А (ВГА) открыт в 1973 г. С.Фейнстоном.

Таксономия, морфология, антигенная структура. Вирус гепатита А относится к семейству Picornaviridae, роду Hepatovirus. По структурной организации и химическому составу сходен с другими энтеровирусами, имеет один вирусспецифический антиген.

Культивирование. ВГА культивируют в культурах клеток, но в отличие от других энтеровирусов цикл репродукции ВГА более длительный, а цитопатический эффект не выражен.

Резистентность. ВГА отличается от других энтеровирусов большей устойчивостью к нагреванию: сохраняет инфекционную активность при 60 °С в течение 12 ч, но инактивируется при кипячении в течение 5 мин. Вирусы выживают в окружающей среде (воде, выделениях больных).

Восприимчивость животных. Экспериментальную инфекцию удается воспроизвести на обезьянах — мармозетах и шимпанзе.

Эпидемиология. Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в регионах с плохой системой водоснабжения и канализации, а также низким уровнем гигиены населения. По массовости поражения гепатит А является второй после гриппа вирусной инфекцией. Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы.

Источником инфекции являются больные как с клинически выраженными, так и бессимптомными формами инфекции. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями, начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений; в это время больные наиболее опасны для окружающих. С возникновением желтухи интенсивность выделения вируса снижается. ВГА передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах — игрушки, горшки. Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки.

Патогенез и клиническая картина. Патогенез гепатита А изучен недостаточно и отличается от патогенеза других энтеровирусных инфекций: первичное размножение ВГА в кишечнике не доказано; виремия кратковременная; установлен строгий тропизм вируса к клеткам печени, в цитоплазме которых он репродуцируется.

Инкубационный период колеблется от 10 до 50 дней, составляя в среднем 2—3 нед. Выделяют три клинические формы гепатита А: желтушную (1—10 % случаев), безжелтушную, бессимптомную. Продромальный период напоминает острое респираторное заболевание, спустя 4—5 дней на фоне снижения темпера-

туры тела развиваются симптомы, характерные для желудочно-кишечных заболеваний. У детей чаще встречается безжелтушная форма. Течение заболевания, как правило, доброкачественное, без тяжелых осложнений. Хронические формы не развиваются.

Иммунитет стойкий, связанный с иммуноглобулинами класса G и секреторными IgA. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме в течение 4—6 мес и имеют диагностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, полученные от матери через плаценту.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служат кровь (сыворотка) и фекалии больного. При ранней диагностике основное значение имеет обнаружение нарастания титра антител класса IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии (ИЭМ). Этими же методами можно обнаружить вирусы или вирусный антиген в фекалиях больных. Выделения вирусов не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

Специфическая профилактика и лечение. Для профилактики гепатита А используют иммуноглобулин. Препарат вводят детям в предэпидемический период, а также лицам, имевшим контакт с больными. Людям, выезжающим в регионы с высоким уровнем заболеваемости по гепатиту А, рекомендуется введение инактивированной культуральной вакцины.

10.2.1.4. Вирус гепатита Е

Вирус обнаружен в 1980 г. при исследовании фекалий больных методом ИЭМ. Содержит РНК, относится к семейству Caliciviridae (от лат. calix — чаша), роду Hepevirus. Вирус гепатита Е имеет небольшие размеры (32—34 нм), сферическую форму, просто организованную структуру, отличается от вирусов гепатита А по антигенным свойствам. С трудом культивируется в культуре клеток, патогенен для обезьян (шимпанзе, макаки).

Эпидемии гепатита Е регистрируются в основном на территориях Средней Азии, Юго-Восточной Азии, Центральной Америки. Источник — больные люди. Механизм заражения — фекально-оральный, основной путь передачи — водный. Болеют преимущественно лица молодого и среднего возраста (15—40 лет). Инкубационный период составляет от 2 до 9 нед.

Клиническая картина схожа с таковой при гепатите А. Течение заболевания, как правило, доброкачественное, однако у беременных женщин отмечаются тяжелые формы болезни с летальным исходом.

Иммунитет недостаточно изучен.

Для **диагностики** используют серологический метод, заключающийся в обнаружении антител к вирусу с помощью ИФА. РНК вируса гепатита Е можно определить в фекалиях и сыворотках больных методом ПЦР.

Лечение симптоматическое.

Для **специфической профилактики** гепатита Е беременным женщинам можно вводить иммуноглобулины. Созданы инактивированные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

10.2.2. Ротавирусы

Ротавирусы — возбудители острых гастроэнтеритов у человека, обнаружены в 1973 г.

Таксономия, морфология, химический состав. Ротавирусы относятся к семейству Reoviridae, роду Rotavirus. Вирус имеет сферическую форму, диаметр 70—75 нм, содержит двунитчатую фрагментированную РНК и два капсида с кубическим типом симметрии — внутренний и наружный. Капсиды имеют вид колеса (обод со спицами), что послужило основанием для названия вирусов (от лат. rota — колесо). Наружная липопротеидная оболочка отсутствует.

Культивирование. Вирусы удается культивировать при определенных условиях в культурах клетки. Лабораторные животные нечувствительны к ротавирусам человека.

Антигенная структура. Имеются внутренний группоспецифический и наружные типоспецифические антигены, по которым ротавирусы классифицируют на 4 серотипа.

Резистентность. Ротавирусы сохраняют жизнеспособность в окружающей среде в течение нескольких месяцев.

Эпидемиология. Ротавирусный гастроэнтерит распространен повсеместно, поражает преимущественно детей в возрасте от 6 мес до 6 лет (40—60 % случаев всех поносов у детей). Характерна выраженная зимняя сезонность. Регистрируются водные, пищевые, семейные и внутрибольничные вспышки заболевания. Источник инфекции — больные и носители. Механизм передачи — фекально-оральный.

Патогенез и клиническая картина. Вирус размножается в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, вызывая воспалительный процесс. Инкубационный период продолжается от 15 ч до 5 дней. Заболевание сопровождается поносом, тошнотой, рвотой, болями в животе и обычно заканчивается полным выздоровлением через 5—7 дней.

Иммунитет. Иммунитет обусловлен образованием сывороточных, секреторных антител и интерферона. Пассивный естествен-

ный иммунитет сохраняется на протяжении первых 6 мес жизни ребенка.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются фекалии. Экспресс-диагностика основана на выявлении вирусов или антигенов с помощью ЭМ, ИЭМ, ИФА и РИА. Выделение вирусов не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий. Серодиагностика осуществляется с помощью РН, РСК, РТГА с парными сыворотками больных.

Специфическая профилактика и лечение. Разработана инактивированная вакцина. Лечение симптоматическое.

10.3. Возбудители протозойных кишечных инфекций

10.3.1. Возбудитель амебиаза

Амебиаз — инфекционная болезнь, вызываемая Entamoeba histolytica, сопровождающаяся язвенным поражением толстой кишки; возможно образование абсцессов в различных органах; протекает хронически.

Возбудитель относится к Protozoa, типу Sarcomastidophora, подтипу Sarcodina. Открыт в 1875 г. русским ученым Ф. А.Лешем.

Морфология и культивирование. Возбудитель существует в двух стадиях развития: вегетативной и цистной. Вегетативная стадия имеет несколько форм (тканевая, большая вегетативная, просветная и предцистная). Циста (покоящаяся стадия) имеет овальную форму и диаметр 9—14 мкм; образуется из вегетативных форм в кишечнике. Инфицирование происходит при попадании цист возбудителя в кишечник, где из них образуются кишечные вегетативные формы. Просветная форма имеет размер 15—20 мкм, она передвигается медленно, обитает в просвете толстой кишки как безвредный комменсал, но в определенных условиях становится патогенной и превращается в тканевую, или инвазионную, форму. Тканевая форма имеет размер около 30 мкм и обладает подвижностью за счет формирования псевдоподий. Она может обнаруживаться в свежевыделенных фекалиях человека, проникает в стенку толстой кишки, вызывает язвенные процессы, способна фагоцитировать эритроциты (эритрофаг, или гематофаг).

Резистентность. Вне организма быстро (через 30 мин) погибают тканевая и просветная формы возбудителя. Цисты устойчивы в окружающей среде, сохраняясь в фекалиях и воде при температуре 20 °С в течение месяца. В продуктах питания, на овощах и фруктах цисты сохраняются в течение нескольких дней.

Эпидемиология. Амебиаз — антропонозное заболевание. Источником инвазии является человек. Механизм передачи — фекаль-

но-оральный. Заражение происходит при занесении цист с продуктами питания, особенно овощами и фруктами, реже — с водой, через предметы домашнего обихода. Распространению цист способствуют мухи и тараканы.

Патогенез и клиническая картина. Цисты, попавшие в кишечник, и образовавшиеся просветные формы амеб могут обитать в нем, не вызывая заболевания. При снижении резистентности организма амебы внедряются в стенку кишечника и размножаются. Развивается кишечный амебиаз. Этому процессу способствуют некоторые представители микрофлоры кишечника. Поражаются с образованием язв верхний отдел толстой кишки, иногда — прямая кишка. Отмечается частый жидкий стул. В испражнениях обнаруживают гнойные элементы и слизь. Может происходить перфорация кишечной стенки с развитием гнойного перитонита. Амебы с током крови могут попадать в печень, легкие, головной мозг — развивается внекишечный амебиаз. Возможно появление кожного амебиаза, развивающегося как результат вторичного процесса. На коже перианальной области, промежности и ягодиц образуются эрозии и малоболезненные язвы.

Иммунитет. При амебиазе иммунитет нестойкий.

Микробиологическая диагностика. Основным методом является микроскопическое исследование испражнений больного, содержимого абсцессов внутренних органов. Мазки окрашивают раствором Люголя и гематоксилином. Серологические исследования (РНГА, РСК и др.) при амебиазе бывают часто положительными.

Лечение и профилактика. В лечении используются следующие препараты: действующие на амеб, находящихся в просвете кишечника (производные оксихинолина — хиниофон, энтеросептол, мексаформ, интестопан, а также соединения мышьяка — аминарсон, осарсол и др.); действующие на тканевые формы амеб (препараты эметина); действующие на просветные формы амеб и амеб, находящихся в стенке кишки (тетрациклины); действующие на амеб при любой их локализации (производные имидазола — метронидазол).

Профилактика амебиаза связана с выявлением и лечением цистовыделителей и носителей амеб.

10.3.2. Возбудитель токсоплазмоза

Токсоплазмоз — зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая внутриклеточным паразитом Toxoplasma gondii, сопровождающаяся паразитемией, поражением различных органов; у человека клинические проявления полиморфны, или заболевание протекает бессимптомно.

Возбудитель относится к Protozoa, типу Apicomplexa, классу Sporozoa. Открыт в 1908 г. Ш.Николем и Л.Мансо.

Морфология и культивирование. В жизненном цикле токсоплазм различают несколько морфологических стадий. Характерную форму имеют эндозоиты (трофозоиты) — апельсиновая долька или полумесяц размером 4—7×1,5—2 мкм. При окраске по Романовскому—Гимзе цитоплазма имеет голубой цвет, а ядро — рубиново-красный. Токсоплазмы культивируют в куриных эмбрионах и на культурах тканей, а также путем заражения лабораторных животных — белых мышей и др.

Резистентность. Токсоплазмы быстро погибают при температуре 55 °С, высоко чувствительны к 50 % спирту, 5 % раствору NH_4OH.

Эпидемиология. Токсоплазмы распространены повсеместно. Источником инвазии служат многие виды домашних и диких млекопитающих, а также птицы. Заражение происходит часто в результате употребления в пищу термически плохо обработанных продуктов (мясо, молоко, яйца), полученных от животных, зараженных токсоплазмами. Окончательными хозяевами токсоплазм являются кошки и представители семейства кошачьих, выделяющие с испражнениями ооцисты возбудителя. Человек, инфицированный токсоплазмами, не выделяет их в окружающую среду.

Патогенез и клиническая картина. В организм человека возбудители попадают алиментарным, реже контактным (через поврежденную кожу и слизистые оболочки) или воздушно-пылевым путем. При врожденном токсоплазмозе возбудитель проникает в плод через плаценту.

Токсоплазмы, проникшие в организм, достигают с током лимфы регионарных лимфатических узлов, размножаются и проникают в кровь, разносятся по организму, попадая в клетки ретикулоэндотелиальной и центральной нервной систем, где образуют цисты, сохраняющиеся десятилетиями.

Инкубационный период около 2 нед. Клиническая картина разнообразна и зависит от локализации возбудителя. При врожденном токсоплазмозе возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш или мертворождение, рождение детей с дефектами развития.

Иммунитет. При заболевании отмечаются проявления клеточного и гуморального иммунитета, что препятствует новому заражению токсоплазмами. Развивается также аллергия.

Микробиологическая диагностика. Диагностика проводится путем микроскопии мазка, полученного из патологического материала, окрашенного по Романовскому—Гимзе. Реже применяется биологический метод заражения мышей. Основным в диагностике является серологический метод. Применяют РИФ, РНГА, РСК, а также реакцию Сэбина—Фельдмана, или красящий тест,

при этом мерозоиты возбудителя в зависимости от свойств антител исследуемой сыворотки крови по-разному окрашиваются метиленовым синим. Используют аллергический метод — постановку внутрикожной пробы с токсоплазмином.

Лечение и профилактика. В лечении применяют хлоридин. Наиболее эффективным является применение комбинации пириметамина (дараприма) с сульфаниламидными препаратами. При беременности рекомендуется вместо пириметамина применять спирамицин, который не проходит через плаценту.

К мерам профилактики относят гигиенические требования, в частности мытье рук перед едой; необходима тщательная термическая обработка мяса; следует избегать общения с беспризорными кошками.

10.3.3. Возбудитель лямблиоза

Лямблиоз — антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая Lamblia intestinalis (Giardia lamblia), характеризующаяся нарушением функции тонкой кишки; часто протекает как бессимптомное носительство. Возбудитель относится к Protozoa, типу Sarcomastigophora, подтипу Mastigophora (жгутиконосцы), впервые описан в 1859 г. русским ученым Д.Ф.Лямблем. Существует в виде вегетативной формы и цисты. Вегетативная форма грушевидная, размером 9—21×5—12 мкм, подвижная, имеет четыре пары симметрично расположенных жгутиков.

Источником инфекции являются больные люди и здоровые носители. Заражение происходит пищевым или водным путем.

Для **диагностики** проводят микроскопическое исследование нативных и окрашенных мазков, полученных из испражнений, дуоденального содержимого.

Для **лечения** применяют метронидазол, ниридазол, акрихин и др.

10.3.4. Возбудитель балантидиоза

Балантидиоз (дизентерия инфузорная) — зоонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся язвенным поражением толстой кишки и общей интоксикацией. Возбудитель балантидиоза Balantidium coli относится к Protozoa, типу Ciliophora. Паразит имеет вегетативную и цистную стадии развития. Цисты попадают в окружающую среду с фекалиями и длительно в ней сохраняются. Заражение цистами происходит через рот. Вегетативная стадия представлена паразитами овальной формы с ресничками; на конце имеется щелевидное отверстие — перистом с

ротовым отверстием — цитостомом. Паразит распространен широко, однако редко вызывает заболевание. Лечение сходно с лечением амебиаза.

Глава 11

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

11.1. Возбудители бактериальных инфекций дыхательных путей

11.1.1. Возбудители дифтерии

Дифтерия — инфекционная болезнь, вызываемая Corynebacterium diphtheriae, характеризующаяся фибринозным воспалением в зеве, гортани, трахее, реже в других органах и явлениями интоксикации. Возбудитель дифтерии был открыт в 1883—1884 гг. Т. Клебсом и Ф. Леффлером.

Таксономия. Corynebacterium diphtheriae относится к отделу Firmicutes, роду Corynebacterium.

Морфология и тинкториальные свойства. Возбудитель дифтерии характеризуется полиморфизмом — наряду с наиболее распространенными тонкими, слегка изогнутыми палочками длиной 1—5 мкм встречаются кокковидные и ветвящиеся формы. Располагаются бактерии нередко под углом друг к другу (рис.11.1). Они не образуют спор, не имеют жгутиков, у многих штаммов выявляют микрокапсулу. Характерной особенностью C. diphtheriae является наличие на концах палочки зерен волютина, что обусловливает неравномерное окрашивание клеток анилиновыми красителями. Грамположителен.

Культивирование. C. diphtheriae — факультативный анаэроб, оптимальная температура для роста 37 °С, pH среды — 7,6. Растет на специальных питательных средах (в частности, на элективной среде — свернутой сыворотке); на среде Клауберга, содержащей кровь и теллурит калия, образует колонии трех типов: крупные серые с неровными краями, радиальной исчерченностью, напоминающие маргаритки; мелкие черные, выпуклые с ровными краями; колонии, похожие на колонии обоих типов.

В зависимости от культуральных и ферментативных свойств различают 3 биологических варианта C. diphtheriae: gravis, mitis и intermedius.

Ферментативная активность. Биохимическая активность возбудителя дифтерии достаточно высока. Наряду с другими ферментами он обладает цистиназой, которая отсутствует у других коринебактерий. Биовар gravis ферментирует крахмал и гликоген в отличие от биовара mitis.

Антигенная структура. На основании строения О- и К-антигенов различают 11 сероваров возбудителя дифтерии.

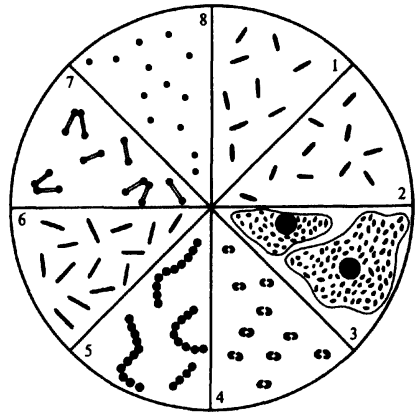


Рис.11.1. Бактерии — возбудители инфекций дыхательных путей.

1 — бордетеллы; 2 — легионеллы; 3 — хламидии; 4 — менингококки; 5 — стрептококки; 6 — микобактерии туберкулеза; 7 — коринебактерии дифтерии; 8 — микоплазмы.

Факторы патогенности. Основным фактором патогенности является экзотоксин, поражающий мышцу сердца, надпочечники, почки, нервные ганглии. Способность вырабатывать токсин связана с наличием в клетке профага, несущего ген tox^+, ответственный за образование токсина (см. раздел 3.7). Кроме того, C. diphtheriae продуцирует ферменты агрессии — гиалуронидазу, нейраминидазу, корд-фактор.

Резистентность. Дифтерийная палочка устойчива к высушиванию, действию низких температур. Может сохраняться на детских игрушках до 15 дней, в воде — 6—20 дней.

Восприимчивость животных. Модели для культивирования C. diphtheriae нет, однако к токсину чувствительны морские свинки, кролики и другие животные.

Условно-патогенные коринебактерии. К роду Corynebacterium, помимо возбудителя дифтерии, относятся другие виды, способные при определенных условиях вызывать гнойно-воспалительные заболевания — C. pseudodiphtheriticum (hoffmanii), C. xerosis и т. д. Эти бактерии обитают там же, где и возбудители дифтерии, — в зеве, на конъюнктиве, коже.

Эпидемиология. Источник инфекции — больные люди и носители. Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, но возможен и контактно-бытовой — через белье, посуду, игрушки. Восприимчивость к дифтерии высокая, наиболее чувствительны к возбудителю дети, однако в последние годы наблюдается «повзросление» болезни. Заболевание чаще встречается осенью.

Патогенез. Входные ворота инфекции — слизистые оболочки зева, носа, дыхательных путей и т. д. На месте входных ворот

наблюдается фибринозное воспаление, образуется характерная дифтерическая пленка, которая с трудом отделяется от подлежащих тканей. Экзотоксин, выделяемый бактериями, попадает в кровь, в результате чего развивается токсинемия. Токсин поражает миокард, почки, надпочечники, нервную систему.

Клиническая картина. Существуют разнообразные по локализации формы дифтерии: дифтерия зева, носа, гортани, глаз, наружных половых органов, кожи, ран и др. В 85—90 % случаев наблюдается дифтерия зева. Инкубационный период — от 2 до 10 дней. Заболевание начинается с повышения температуры тела, появления боли при глотании, пленки на миндалинах, увеличения лимфатических узлов. У взрослых дифтерия может протекать как лакунарная ангина. У детей раннего возраста нередко одновременно с зевом и носом в патологический процесс вовлекается гортань, и в результате отека гортани развивается дифтерийный круп, который может привести к асфиксии и смерти. Другие тяжелые осложнения, которые также могут явиться причиной смерти, — токсический миокардит, острая недостаточность гипофизарно-надпочечниковой системы, паралич дыхательных мышц.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий иммунитет. Достаточно продолжительным является поствакцинальный иммунитет (до 3—5 лет). Выявляют наличие антитоксических антител с помощью РПГА.

Микробиологическая диагностика. Для бактериологической диагностики дифтерии берут материал из зева и носа. Для постановки предварительного диагноза возможно применение бактериоскопического метода. Основной метод — бактериологический. В процессе идентификации выделенной чистой культуры C. diphtheriae дифференцируют от других коринебактерий. Внутривидовая идентификация заключается в определении биовара, что имеет только эпидемическое значение.

Лечение. Основной метод лечения — немедленное введение антитоксической противодифтерийной сыворотки. Проводят также антибиотикотерапию.

Профилактика. Специфическая профилактика заключается во введении грудным детям, начиная с трехмесячного возраста (до этого времени у них сохраняется плацентарный иммунитет), дифтерийного анатоксина, входящего в состав препаратов АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины), АДС (адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина). Ревакцинацию производят с помощью АДС-анатоксина не только в детском возрасте, но и взрослым людям каждые 10 лет. При контакте с больным человеком людям, не имеющим напряженного антитоксического иммунитета, вводят дифтерийный анатоксин (АД). Помимо данных препаратов, выпускают АКДС-М, АДС-М, АД-М — анатоксины, содержащие малое количество ан-

тигена и используемые для иммунизации людей с предрасположенностью к аллергии, однако эти препараты являются менее иммуногенными.

11.1.2. Возбудитель скарлатины

Скарлатина — инфекционная болезнь, вызываемая Streptococcus pyogenes, сопровождающаяся общей интоксикацией и характерной ярко-красной сыпью (от итал. scarlatto — красный, багровый). Впервые в 1902 г. Г. Н. Габрический высказал предположение о стрептококковой этиологии скарлатины. Возбудителем скарлатины, так же как и других острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний человека (рожистое воспаление, стрептококковая ангина, острый и подострый эндокардит, гломерулонефрит, ревматизм), является S. pyogenes (см. рис.11.1). Характеристику возбудителя см. 13.1.7.

Эпидемиология. Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный — от больного человека (или носителя) к здоровому. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет. Поэтому взрослые люди, как правило, не болеют скарлатиной. Наиболее восприимчивы к скарлатине дети (1—8 лет).

Патогенез и клиническая картина. Скарлатина — токсико-септическое заболевание, сопровождающееся лихорадочной реакцией, ангиной (нередко некротической), увеличением лимфатических узлов, мелкоточечной сыпью на коже. Возбудитель проникает в организм через слизистую оболочку зева и носоглотки (иногда через поврежденную кожу), где развиваются скарлатинозная ангина и подчелюстной лимфаденит. От размножающихся в миндалинах микроорганизмов токсин попадает в кровь, что приводит к общей интоксикации с последующей аллергизацией и появлением нефритов, артритов, лимфаденитов. Инкубационный период продолжается 1—12 дней, в среднем 4—5 дней.

Микробиологическая диагностика. Диагноз ставят в основном на основании клинических и эпидемиологических данных. Для лабораторного подтверждения диагноза используют микробиологический и серологический методы. Материалом для микробиологического исследования служит мазок из зева, который засевается на кровяной агар. У выросшей культуры определяют серогруппу, серовар. Для серологического подтверждения диагноза возможно обнаружение антитела к О-стрептолизину.

Реакция Дика (внутрикожная проба на наличие антитоксического иммунитета) позволяет определить чувствительность к скарлатине, но сейчас внутрикожные пробы ставить не рекомендуют.

Лечение. Для лечения используют антибиотики.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

11.1.3. Возбудитель коклюша

Коклюш — инфекционная болезнь, вызываемая Bordetella pertussis, характеризующаяся приступами спазматического кашля. Наблюдается преимущественно у детей дошкольного возраста. Возбудитель коклюша был открыт в 1906 г. Ж. Борде и О. Жангу.

Таксономия. Возбудитель коклюша относится к отделу Gracilicutes, роду Bordetella.

Морфология и тинкториальные свойства. B. pertussis — мелкая овоидная грамотрицательная палочка с закругленными концами длиной 0,5—1,2 мкм (см. рис.11.1). Спор и жгутиков не имеет, образует микрокапсулу.

Культивирование. B. pertussis — строгий аэроб, оптимальная температура для роста 37 °С, pH среды 7,2; очень требовательна к питательным средам, растет на средах Борде—Жангу (картофельно-глицериновом агаре с добавлением крови), на которой образуются колонии, похожие на капельки ртути, и казеиново-угольном агаре (КУА), образуя серовато-кремовые колонии.

Ферментативная активность. B. pertussis биохимически инертна.

Антигенная структура. Бордетеллы имеют О-антиген, состоящий из 14 компонентов (факторов). B. pertussis обладает обязательными факторами 1, 7, а также 2, 3, 4, 5, 6 в различных комбинациях. В зависимости от их сочетания различают серовары B. pertussis.

Факторы патогенности. B. pertussis — эндотоксин, вызывающий лихорадку, белковый токсин, обладающий антифагоцитарной активностью и стимулирующий лимфоцитоз, ферменты агрессии, повышающие сосудистую проницаемость, обладающие гистаминсенсибилизирующим действием, вызывающие гибель эпителиальных клеток. В адгезии бактерий принимают участие гемагглютинин, пили и белки наружной мембраны.

Резистентность. Возбудитель коклюша очень неустойчив в окружающей среде.

Восприимчивость животных. При интраназальном введении культуры B. pertussis белым мышам развивается пневмония.

Эпидемиология. Коклюш — антропонозное заболевание; источником инфекции являются больные люди (особенно опасные в начальной стадии болезни) и носители. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем. Заболевание встречается повсеместно. Болеют чаще дети дошкольного возраста. Особенно восприимчивы к коклюшу грудные дети, для которых он наиболее опасен. Осенью и зимой наблюдается повышение заболеваемости.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути, где развивается катаральное воспаление. В результате постоянного раздражения токсином рецепторов дыха-

тельных путей появляется кашель, в дальнейшем в дыхательном центре образуется очаг возбуждения и приступы кашля могут быть вызваны и неспецифическими раздражителями. В возникновении приступов кашля имеет также значение сенсибилизация организма к токсинам B. pertussis.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 2—14 дней. Появляются недомогание, невысокая температура тела, небольшой кашель, насморк. Позднее начинаются приступы спазматического кашля, заканчивающиеся выделением мокроты. Таких приступов может быть от 5 до 50 в сутки. Заболевание продолжается до 2 мес. Различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы коклюша.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается стойкий иммунитет, который сохраняется на протяжении всей жизни.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является слизь из верхних дыхательных путей. Основной метод диагностики бактериологический. Для ретроспективной диагностики применяют серологический метод (РА, РСК, РНГА).

Лечение. При тяжелых формах коклюша назначают антибиотики, нормальный гомологичный иммуноглобулин. Рекомендуются антигистаминные препараты, холодный свежий воздух.

Профилактика. Для специфической профилактики коклюша применяют адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС). Вводят ее детям начиная с 4 мес. Детям до 1 года и непривитым при контакте с больным вводят нормальный человеческий иммуноглобулин.

Возбудитель паракоклюша — Bordetella parapertussis — вызывает сходное с коклюшем заболевание, но легче протекающее. Возбудитель паракоклюша отличается от возбудителя коклюша по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам.

11.1.4. Возбудитель менингококковой инфекции

Менингококковая инфекция — инфекционная болезнь, вызываемая Neisseria meningitidis, проявления которой варьируют от бессимптомного носительства до тяжелейших менингеальных форм. Возбудитель впервые подробно изучен в 1887 г. А.Ваксельбаумом.

Таксономия. Возбудитель относится к отделу Gracilicutes, семейству Neisseriaceae, роду Neisseria.

Морфология и тинкториальные свойства. Менингококки — мелкие диплококки (0,6—0,8 мкм). Характерно расположение их в виде пары кофейных зерен, обращенных вогнутыми поверхностями друг к другу (см. рис.11.1). Менингококки неподвижны, спор не образуют, грамотрицательны, капсула непостоянна, имеют пили.

Культивирование. Аэробы культивируют на средах, содержащих нормальную сыворотку либо дефибринированную кровь барана или лошади, а также на селективной среде с ристомицином. Повышенная концентрация CO_2 стимулирует рост менингококков.

Антигенная структура. По капсульным антигенам менингококки делятся на основные серогруппы A, B, C, D и дополнительные X, Y, Z, W-135, 29E. По антигенам клеточной стенки позволяют разделить менингококки на серовары (1, 2, 3 и т. д.). Во время эпидемических вспышек обычно циркулируют менингококки группы А. Токсин менингококков представляет собой липополисахарид клеточной стенки. Его количество определяет тяжесть течения заболевания.

Резистентность. Менингококки малоустойчивы в окружающей среде, чувствительны к высушиванию и охлаждению. В течение нескольких минут погибают при температуре выше 50 °С и ниже 22 °С; чувствительны к пенициллинам, тетрациклинам, эритромицину, устойчивы к ристомицину и сульфамидам; чувствительны к 1 % раствору фенола, 0,2 % раствору хлорной извести, 1% раствору хлорамина.

Патогенез и клиническая картина. Человек — единственный естественный хозяин менингококков. Носоглотка является входными воротами инфекции. Здесь бактерии могут длительно существовать, не вызывая воспаления (носительство), но иногда становятся причиной назофарингита. Из носоглотки они могут попасть в кровяное русло (менингококкемия) с развитием лихорадки и геморрагической сыпью. Наиболее частым осложнением менингококкемии является менингит или менингоэнцефалит (воспаление мозговых оболочек).

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет при генерализованных формах болезни стойкий, напряженный.

Микробиологическая диагностика. Для лабораторной диагностики исследуют кровь, спинномозговую жидкость, слизь с носоглоточных тампонов. При микроскопическом исследовании осадка центрифугированной спинномозговой жидкости и мазков из зева видны типичные нейссерии внутри нейтрофилов или внеклеточно. Посев материала производят сразу после взятия на кровяной агар (шоколадный агар), агар с ристомицином (или линкомицином), среду Мартена — агар с антибиотиками (ВКН — ванкомицин, колистин, нистатин). Инкубацию проводят в атмосфере, содержащей 5 % углекислого газа.

Лечение. В качестве этиотропной терапии используются антибиотики: пенициллин, левомицетин, рифампицин.

Профилактика. Разработана менингококковая химическая полисахаридная вакцина, которая проходит апробацию.

11.1.5. Возбудители туберкулеза

Туберкулез (tuberculosis; от лат. tuberculum — бугорок) — инфекционная болезнь, вызываемая микобактериями, характеризующаяся поражением различных органов и систем (легких, пищеварительного тракта, кожи, костей, мочеполовой системы и др.). Вызывается тремя видами микобактерий: M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum. Все три вида отличаются по морфологическим, культуральным, биохимическим и патогенным свойствам. Кроме них, к этому роду относятся нетуберкулезные или условно-патогенные микобактерии (M. avium, M. cansasi), которые могут иногда вызывать заболевания человека и животных. Возбудитель был открыт Р. Кохом (1882).

Таксономия. Возбудитель относится к отделу Firmicutes, семейству Mycobacteriaceae, роду Mycobacterium.

Морфология и тинкториальные свойства. Культивирование. M. tuberculosis — длинные (1—3,5 мкм), тонкие (0,2—0,4 мкм), слегка изогнутые палочки, грамположительные, неподвижные, спор и капсул не образуют, окрашиваются по Цилю—Нильсену (см. рис.11.1). На жидких средах через 2—3 нед дают рост в виде морщинистой пленки, а на плотной среде образуют бородавчатый налет. Оптимальная среда для культивирования — яичная среда с добавлением глицерина (среда Левенштейна—Йенсена). Оптимальная биологическая модель — морская свинка. При микрокультивировании на стеклах в жидкой среде через 3 сут образуются микроколонии, где вирулентные микобактерии располагаются в виде «кос», или «жгутов». Этот феномен называется корд-фактором.

M. bovis — короткие толстые палочки с зернами. Оптимальная биологическая модель — кролики. M. africanum — тонкие длинные палочки. Растут на простых питательных средах. Температурный оптимум 40—42 °С. Малопатогенны для человека. Вирулентные штаммы M. tuberculosis на плотных средах дают R-колонии.

Ферментативная активность. Туберкулезные микобактерии дают положительный результат при ниациновом тесте, редуцируют нитраты, разлагают мочевину, никотинамид, пиразинамид.

Антигенная структура. Антигенная структура микобактерий довольно сложная. Антигены связаны с клеточной стенкой, рибосомами, цитоплазмой, имеют белковую и липополисахаридную природу, участвуют в реакциях ГЗТ и ГНТ, обладают протективной активностью.

Резистентность. Микобактерии устойчивы к окружающей среде: в пыли сохраняются 10 дней, на книгах, игрушках — до 3 мес, в воде — до 5 мес, масле — до 10 мес, сыре — до 8 мес, мокроте — до 10 мес. При кипячении погибают через 5 мин. Для

дезинфекции используют активированные растворы хлорамина и хлорной извести.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. Туберкулез распространен повсеместно, является социальной проблемой; инфицированность населения, заболеваемость и летальность довольно высоки, особенно в слаборазвитых странах. Восприимчивость людей к туберкулезу всеобщая. На заболеваемость влияют социальные условия жизни населения. Источником инфекции является больной человек; пути передачи инфекции — преимущественно воздушно-капельный, редко контактно-бытовой. Эпидемическую опасность представляют только больные с открытой формой туберкулеза, когда происходит выделение возбудителя в окружающую среду.

При заражении (инкубационный период 3—8 нед) на месте внедрения возбудителя формируется первичный туберкулезный комплекс (воспалительная или воспалительно-некротическая реакция), который может распространиться и придать болезни различные формы — от легких до тяжелых септических, с поражением различных органов и систем. Чаще всего туберкулез поражает легкие.

Для туберкулезной инфекции характерна реакция ГЗТ, выявляемая внутрикожным введением туберкулина (реакция Манту). Для проведения этой пробы используется PPD-белковый очищенный препарат из микобактерий туберкулеза. Несенсибилизированный организм на препарат не реагирует, но если в организме присутствуют живые микобактерии (у больного или вакцинированного), то через 48 ч развивается местная воспалительная реакция. Противотуберкулезный иммунитет непрочен и сохраняется только при наличии в организме микобактерий.

Микробиологическая диагностика. Для лабораторного подтверждения диагноза туберкулеза обычно исследуют мокроту, промывные воды бронхов, мочу, спинномозговую жидкость и др. Бактериоскопия мазков, окрашенных по Цилю—Нильсену, эффективна только при высокой концентрации микобактерий в исследуемом материале. Для «обогащения» исследуемого материала используют различные методы, в частности центрифугирование. Бактериологический метод, посев на жидкие и плотные питательные среды более эффективны, но требуют 3—4 нед. Как ускоренный метод диагностики используется микрокультивирование на стеклах в среде Школьникова. Иногда используют биологический метод — заражение морской свинки.

Лечение. Назначают изониазид, рифампицин, этамбутол, протионамид, пиразинамид, циклосерин, стрептомицин, канамицин, флоримицин, тиоацетазон (тибон), пара-аминосалициловую кислоту (ПАСК).

Профилактика. Проведение комплекса санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий (санитарное состояние предприятий, детских учреждений, школ и т.д., выявление больных, взятие на учет семей, диспансеризация, эпидемиологический надзор и т.д.). Специфическую профилактику осуществляют путем введения живой вакцины — BCG (Bacille Calmette—Guerin), полученной Кальметтом и Гереном при аттенуации микобактерий на специальной среде. Вакцинируют новорожденных (5—7-й день жизни) внутрикожно с последующей ревакцинацией в 7, 12 и 17 лет. Перед ревакцинацией проводят пробу Манту. При положительной реакции ревакцинацию не проводят.

11.1.6. Возбудители легионеллеза

Легионеллез — инфекционная болезнь, вызываемая Legionella pneumophila, характеризующаяся лихорадкой, выраженной общей интоксикацией, поражением легких и других органов. Возбудитель легионеллеза был открыт в 1977 г. Д. Мак-Дейдом и С. Шепардом.

Таксономия. Legionella pneumophila относится к отделу Gracilicutes, семейству Legionellaceae, роду Legionella и является наиболее важным представителем этого рода.

Морфология и тинкториальные свойства. Легионеллы — грамотрицательные палочки размером от 0,3—0,9 до 2—3 мкм (см. рис.11.1), иногда встречаются нитевидные формы длиной до 20 мкм. Спор и капсул не образуют, имеют жгутики.

Культивирование. Легионеллы являются аэробами, хорошо растут в присутствии 5 % углекислого газа, весьма требовательны к условиям культивирования: растут только на специальных сложных питательных средах (угольно-дрожжевой агар). На 3—5-й день на плотной среде легионеллы образуют характерные колонии с коричневым пигментом, диффундирующим в агар. Легионеллы являются факультативными внутриклеточными паразитами, поэтому их можно также культивировать в желточном мешке куриного эмбриона и культуре клеток.

Ферментативная активность. Биохимическая активность легионелл невысокая.

Антигенная структура. В зависимости от антигенной структуры различают 7 серологических групп L. pneumophila.

Факторы патогенности. Легионеллы имеют термостабильный эндотоксин, обладают гемолитической, цитотоксической активностью.

Резистентность. Легионеллы в течение года могут сохраняться в водопроводной воде, но очень чувствительны к этиловому

спирту, фенолу, формалину, высокой температуре — под действием этих факторов погибают в течение нескольких минут.

Восприимчивость животных. Чувствительны к легионеллам морские свинки, обезьяны.

Эпидемиология. Впервые эпидемия легионеллеза была зарегистрирована в 1976 г. в Филадельфии во время съезда организации «Американский легион» (отсюда название — болезнь «легионеров»). В последующие годы многочисленные вспышки и спорадические случаи легионеллеза наблюдались в разных странах мира.

Легионеллез относится к так называемым сапронозным инфекциям.

Легионеллы чрезвычайно широко распространены в природе, особенно в теплых водоемах, населенных водорослями и простейшими: у легионелл сложились симбиотические взаимоотношения с этими организмами, за счет продуктов метаболизма которых они существуют.

Заражение происходит воздушно-капельным путем. Факторами передачи являются почва в эндемичных районах, вода в системах кондиционирования воздуха, головки душевых установок. Болеют легионеллезом люди разных возрастов, но чаще мужчины среднего и пожилого возраста, особенно работники водохозяйств, прачечных, бань. Заболевание чаще встречается в летний период.

Патогенез. Входные ворота инфекции — дыхательные пути. В нижних их отделах развивается воспалительный процесс. Возможна бактериемия. При гибели бактерий освобождается эндотоксин, который обусловливает интоксикацию и поражение различных органов и систем — сердечно-сосудистой, пищеварительной, ЦНС, почек.

Клиническая картина. Существуют две основные формы легионеллеза: пневмоническая (болезнь легионеров, филадельфийская лихорадка) и острое респираторное заболевание без пневмонии (лихорадка Понтиак). Инкубационный период обычно составляет 5—7 дней. Затем в 5 % случаев развивается тяжелая пневмония, поражаются ЦНС, пищеварительная система, почки, у остальных людей, инфицированных теми же штаммами L. pneumophila, наблюдается лихорадка Понтиак, протекающая как обычное острое респираторное заболевание. Показатели летальности во время эпидемий филадельфийской лихорадки высоки — 18—20 %.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет не изучен.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала обычно используют плевральную жидкость, реже мокроту, кровь, кусочки легочной ткани. Применяют бактериологический, биологический (более надежный), серологический методы (ИФА), РИФ для экспресс-диагностики.

Лечение. Применяют антибиотики.

Профилактика. Проведение санитарно-гигиенических мероприятий (промывание горячей водой душевых установок, контроль за работой кондиционеров, выявление водного резервуара возбудителей и его оздоровление).

11.1.7. Возбудители орнитоза

Орнитоз (от греч. ornis — птица) — инфекционная болезнь, вызываемая Chlamydia psittaci, характеризующаяся интоксикацией, преимущественным поражением легких. Возбудитель орнитоза был выделен в 1930 г. от больных людей, заразившихся от попугаев (греч. psittakos — попугай).

Таксономия. Chlamydia psittaci относится к отделу Gracilicutes, роду Chlamydia.

Морфология и тинкториальные свойства. Возбудитель орнитоза имеет форму кокков диаметром 0,3—0,5 мкм (см. рис.11.1). Не образует спор, не имеет жгутиков и капсулы. Располагается внутри клеток, так как является облигатным внутриклеточным паразитом. Грамотрицателен, для окраски применяют метод Романовского—Гимзы.

Культивирование. C. psittaci является облигатным, внутриклеточным паразитом, поэтому его культивируют на куриных эмбрионах, в организме лабораторных животных, культуре клеток.

Антигенная структура. Возбудитель орнитоза имеет родоспецифический гликопротеиновый термостабильный антиген, локализующийся в клеточной стенке, и термолабильный видоспецифический антиген белковой природы, расположенный более поверхностно.

Факторы патогенности. C. psittaci образует токсическую субстанцию типа эндотоксина.

Резистентность. Возбудители инактивируются под действием дезинфицирующих средств, при нагревании, но довольно устойчивы к высушиванию, замораживанию. В окружающей среде сохраняются до 2—3 нед.

Эпидемиология. Орнитоз — широко распространенная зоонозная инфекция; источником инфекции являются многие виды домашних животных и диких птиц (более чем 170 видов). Наибольшее эпидемиологическое значение имеют городские голуби, попугаи, утки, индюшки. Основные передачи инфекции — воздушно-капельный и воздушно-пылевой, но возможен и пищевой. Восприимчивость к орнитозу высокая, чаще болеют люди среднего и старшего возраста. Заболевание встречается обычно осенью и весной. Преобладают спорадические случаи, но возможны и вспышки орнитоза.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути. Возбудитель попадает в легочную ткань, где происходит его размножение, наблюдается интоксикация организма. В результате проникновения возбудителей в кровь они разносятся по всему организму, поражая различные органы — печень, селезенку, надпочечники, сердечную мышцу, нервную систему.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается от 6 до 17 дней. Заболевание чаще протекает в виде тяжелой пневмонии. Иногда в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая система, печень, селезенка, возможно развитие серозного менингита. Могут наблюдаться как острые, так и хронические формы инфекции.

Иммунитет. После перенесенного заболевания вырабатывается нестойкий иммунитет, поэтому возможна реинфекция.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является серологический метод (РСК, РТГА). Возможно применение бактериологического и аллергического методов.

Лечение. Назначают антибиотики.

Профилактика. Проведение неспецифических мероприятий: регулирование численности голубей, санитарно-ветеринарные мероприятия в птицеводстве и т. д.

11.1.8. Возбудитель микоплазмоза

Микоплазмоз — инфекционная болезнь, вызываемая Mycoplasma pneumoniae. Возбудитель впервые выделен в 1944 г. М. Итоном и отнесен к вирусам, только в 1962 г. идентифицирован как микоплазма.

Возбудитель относится к отделу Tenericutes, семейству Mycoplasmataceae, роду Mycoplasma; M. pneumoniae — единственный вид этого рода, патогенность которого для человека доказана.

Микоплазмы представляют собой мелкие сферические и нитевидные клетки (см. рис.11.1). У них отсутствует ригидная клеточная оболочка, вместо которой они покрыты трехслойной мембраной. Благодаря этому микоплазмы могут менять форму и даже проходить через бактериальные фильтры. Микоплазмы резистентны к пенициллину, но тетрациклин и эритромицин угнетают их рост. Культивируются на сывороточном агаре с добавлением ацетата таллия для подавления посторонней флоры. При первичном посеве материала от больного на плотной среде через 1—2 нед вырастают мелкие колонии с втянутым в среду центром.

Источником инфекции является человек, больной пневмонией, или носитель. Заболевание распространяется воздушно-капель-

ным путем. Материалом для исследования может служить мокрота и носоглоточная слизь. Диагноз может быть также подтвержден серологическими методами (РСК, РИФ, РПГА).

Этиотропное лечение осуществляется антибиотиками (эритромицин и тетрациклин). Специфическая профилактика не разработана.

11.2. Возбудители вирусных инфекций дыхательных путей

11.2.1. Вирусы гриппа и других острых респираторных заболеваний

Группа острых респираторных (от лат. respiratio — дыхание) вирусных инфекций (ОРВИ) включает большое количество наиболее распространенных болезней, характеризующихся поражением различных отделов дыхательных путей и аэрогенным механизмом передачи.

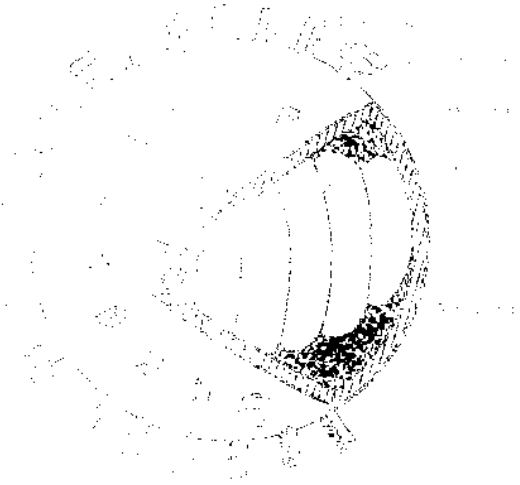
ОРВИ могут вызывать более 200 вирусов: вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирусы, коронавирусы, реовирусы, аденовирусы, некоторые серотипы вирусов Коксаки и ЕСНО. Все эти вирусы принадлежат к разным семействам и родам, отличаются между собой по биологическим свойствам и поэтому требуют индивидуального подхода при проведении лабораторных исследований.

Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы гриппа. Среди других вирусов — возбудителей ОРВИ — наибольший удельный вес занимают риновирусы и коронавирусы; вирусы парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус могут вызывать тяжелые воспалительные заболевания нижних отделов дыхательных путей.

11.2.1.1. Вирусы гриппа

Грипп — острое респираторное заболевание, характеризующееся поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, лихорадкой, симптомами общей интоксикации, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Грипп отличается склонностью к эпидемическому и пандемическому распространению благодаря высокой контагиозности и изменчивости возбудителя.

В 1933 г. У. Смит, К. Эндрюс и П. Лейдлоу от больных гриппом выделили вирус, названный впоследствии вирусом гриппа типа А. В 1940 г. были открыты вирусы гриппа типа В, а в



1947 г. — типа С. В России первые вирусы гриппа были выделены в 1936 г. А. А. Смородинцевым и отнесены к типу А.

Таксономия, классификация. РНК-содержащие вирусы относятся к семейству Orthomyxoviridae (от греч. orthos — правильный, муха — слизь). Семейство включает два рода: род Influenzavirus объединяет вирусы гриппа типов А и В, род Influenza С представлен вирусом гриппа типа С.

Морфология и химический состав. Вирионы имеют сферическую форму диаметром 80—120 нм (рис.11.2, а), реже палочковидную и нитевидную; состоят из сердцевины и наружной липопротеидной оболочки. Сердцевина содержит однонитчатую линейную фрагментированную минус-нитевую РНК, белковый капсид, окруженный дополнительной мембраной — слоем матриксного белка. Нуклеокапсид имеет спиральный тип симметрии. На поверхности суперкапсидной оболочки имеются шипы гликопротеидной природы, одни из которых являются гемагглютинином, другие — нейраминидазой (рис.11.2, б).

Культивирование. Для культивирования используют куриные эмбрионы, культуры клеток, иногда лабораторных животных.

Антигенная структура. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние сердцевидные антигены являются типоспецифическими, на основании чего вирусы гриппа подразделяются на типы А, В и С, поверхностные представлены гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Н — основной специфический антиген, вызывающий образование вирус-нейтрализующих антител и обеспечивающий адсорбцию вируса на клетках, в том числе эритроцитах человека или животных, в результате чего происходит их склеивание (гемагглютинация). N вызывает образование антител, частично нейтрализующих вирусы; являясь ферментом, N участвует в освобождении вирусов из клетки.

Характерной особенностью вирусов гриппа, в основном типа А, является изменчивость антигенов Н и N. Известны три разновидности Н и две разновидности N. В зависимости от их сочетания выделяют три подтипа вируса гриппа А человека: H1N1, H2N2, H3N2, соответственно А1, А2, А3. Внутри подтипов имеется множество антигенных вариантов, отличающихся по структуре Н- и N-антигенов.

Изменчивость поверхностных антигенов связана с фрагментарным строением РНК вируса и может происходить в виде дрейфа и шифта. Дрейф — постоянно осуществляющиеся незначительные изменения Н- и N-антигенов в результате точечных мутаций, приводящие к возникновению новых антигенных вариантов вируса. Шифт (скачок) — редко встречающиеся значительные изменения Н- и N-антигенов в результате рекомбинаций, приводящие к появлению новых подтипов вируса.

По сравнению с вирусами гриппа типа А антигенная структура вирусов гриппа типа В изменяется только по типу дрейфа, а тип С не имеет N-антигена и мало изменчив.

Резистентность. В воздухе вирусы гриппа могут сохранять инфекционные свойства при комнатной температуре в течение нескольких часов; чем выше температура и относительная влажность воздуха, тем быстрее инактивируются вирусы. Возбудители гриппа чувствительны к действию УФ-лучей, многим дезинфицирующим средствам (формалину, этиловому спирту, фенолу, хлорамину), жирорастворителям; в жидкой среде инактивируются при температуре 50—60 °С в течение нескольких минут. Длительное время сохраняются в замороженном состоянии и в глицерине.

Восприимчивость животных. В естественных условиях вирусы гриппа типа А поражают как человека, так и животных; вирусы типов В и С — только человека. Среди лабораторных животных к вирусам гриппа чувствительны африканские хорьки, сирийские хомяки, белые мыши. Заболевание характеризуется поражением легких и нередко заканчивается гибелью животных.

Эпидемиология. Из всех острых респираторных вирусных инфекций грипп является наиболее массовым и тяжелым заболеванием. Пандемии и эпидемии гриппа охватывают до 30—50 % населения земного шара и более, нанося огромный ущерб здоровью людей и экономике стран. Так, пандемия гриппа «испанки», вызванная вирусом А (H1N1) в 1918—1920 гг., охватила около 1,5 млрд человек и унесла более 20 млн жизней. Восприимчивость людей к гриппу высокая. Болеют все возрастные группы населения, преимущественно в зимнее время года.

Возникновение пандемий и крупных эпидемий обычно связано с появлением нового подтипа вируса гриппа А. Ежегодные эпидемические вспышки вызываются новыми антигенными вариантами одного подтипа. В последние годы эпидемии гриппа связаны с вирусом гриппа А (H3N2), хотя среди населения продолжают циркулировать вирусы гриппа А (H1N1) и В.

Источником гриппозной инфекции является больной человек с клинически выраженной или бессимптомной формой. Путь передачи — воздушно-капельный (при разговоре, кашле, чиханье).

Патогенез и клиническая картина. Вирусы гриппа внедряются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей, откуда проникают в кровь и разносятся по всему организму. Продукты распада поврежденных клеток и некоторые вирусные белки оказывают токсическое действие на различные органы и системы организма.

Инкубационный период короткий — от нескольких часов до 1—2 сут. Для гриппа характерны острое начало, высокая температура тела, общая интоксикация, выражающаяся в недомога-

нии, головной боли, боли в глазных яблоках, поражение дыхательных путей различной степени тяжести. Лихорадочное состояние при гриппе без осложнений продолжается не более 5—6 дней. Тяжесть и исход болезни нередко связаны с осложнениями, вызванными самим вирусом гриппа (гриппозная пневмония, острый отек легких) или условно-патогенными бактериями. Развитию осложнений способствует угнетающее действие вирусов гриппа на процессы кроветворения и иммунную систему организма.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется стойкий типо-, подтипо- и вариантоспецифический иммунитет, который обеспечивается клеточными и гуморальными факторами защиты. Большое значение имеют антитела класса IgA. Пассивный естественный иммунитет сохраняется у детей до 8—11 мес жизни.

Лабораторная диагностика. Материалом для обнаружения вируса или вирусного антигена служат мазки-отпечатки со слизистой оболочки носовой полости, отделяемое носоглотки, при летальных исходах — кусочки легочной ткани или мозга. Экспресс-диагностика основана на выявлении вирусного антигена с помощью РИФ; разработана тест-система для ИФА. Для выделения вирусов используют куриные эмбрионы. Индикацию вирусов гриппа осуществляют при постановке реакции гемагглютинации. Идентифицируют выделенные вирусы поэтапно: типовую принадлежность определяют с помощью РСК, подтип — РТГА. Серодиагностику проводят с помощью РСК, РТГА, РН в культуре клеток, реакции преципитации в геле, ИФА.

Специфическая профилактика и лечение. Для специфической профилактики используют живые и инактивированные вакцины из вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В, культивируемых в куриных эмбрионах. Существует три типа инактивированных вакцин: вирионные (корпускулярные); расщепленные, в которых структурные компоненты вириона разъединены с помощью детергентов; субъединичные, содержащие только гемагглютинин и нейраминидазу. Вакцину из трех вирусов гриппа вводят интраназально в одной прививочной дозе по специальной схеме. Вакцинация показана определенным контингентам, имеющим высокий риск заражения.

Проходит испытания культуральная инактивированная вакцина. Ведутся разработки по созданию гриппозных вакцин нового поколения: синтетических, генно-инженерных. К сожалению, в отдельные годы отмечается довольно низкая эффективность вакцинации вследствие высокой изменчивости вирусов гриппа.

Для лечения, а также экстренной профилактики гриппа применяют химиотерапевтические противовирусные препараты (ремантадин, виразол, арбидол и др.), препараты интерферона и

иммуномодуляторы (дибазол, левамизол и др.). При тяжелом течении гриппа, особенно у детей, показано применение донорского противогриппозного иммуноглобулина, а также препаратов, являющихся ингибиторами клеточных протеаз: гордокса, контрикала, аминокапроновой кислоты.

11.2.1.2. Вирусы парагриппа

Впервые выделены в 1956 г. РНК-содержащие вирусы относятся к семейству Paramyxoviridae, роду Paramyxovirus, представлены 5 серотипами. Морфология вирусов отличается полиморфизмом, чаще встречаются вирионы округлой формы диаметром 100—300 нм (см. рис.2.10). Вирусы имеют сложноорганизованную структуру, состоят из сердцевины, содержащей РНК и белки, и наружной липопротеидной оболочки с шипиками. Обладают гемагглютинирующей активностью. В окружающей среде относительно нестойки. Вирусы парагриппа хорошо репродуцируются в культурах клеток, вызывая характерный цитопатический эффект (слияние клеток и образование многоядерных клеток, называемых симпластами или синцитием), а также феномен гемадсорбции. В естественных условиях непатогенны для животных.

Парагриппозные вирусы вызывают спорадические заболевания или эпидемические вспышки преимущественно среди детей младшего возраста. Заболевание характеризуется общей интоксикацией, поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, чаще гортани; у детей первого года жизни заболевание протекает тяжело. Иммунитет непродолжительный, типоспецифический. Выделение вирусов из отделяемого носоглотки проводят в культурах клеток, идентифицируют с помощью РН, РИФ, РТГА, РСК. Эти же реакции используют для серодиагностики заболевания. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

11.2.1.3. Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус)

Выделен в 1957 г. РНК-содержащий вирус относится к семейству Paramyxoviridae, роду Pneumovirus, представлен 2 серотипами. Морфологически сходен с вирусами парагриппа. РС-вирус неустойчив в окружающей среде, хорошо репродуцируется в культурах клеток, вызывая характерный цитопатический эффект — образование синцития (отсюда название вируса). Патогенен для обезьян. РС-вирус вызывает единичные заболевания и эпидемические вспышки, чаще среди детей. Наиболее опасен для детей грудного возраста, у которых нередко развивается пневмония со смертельным исходом. Иммунитет непродол-

жительный. Лабораторная диагностика сходна с диагностикой парагриппа. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

11.2.1.4. Риновирусы

Впервые выделены в 1960 г. РНК-содержащие вирусы относятся к семейству Picornaviridae, роду Rhinovirus. Известно более 100 серотипов. Риновирусы имеют сферическую форму диаметром 20—30 нм и просто организованную структуру. Культивируют вирусы в однослойных и органных культурах клеток. Патогенны для обезьян. Риновирусная инфекция — высококонтагиозное заболевание, поражающее все возрастные группы людей, характеризуется воспалением слизистой оболочки носа и протекает с явлениями насморка. Иммунитет непродолжительный, типоспецифический. Для выделения вирусов используют клеточные культуры, для идентификации — РН. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

11.2.1.5. Коронавирусы

Впервые выделены в 1965 г. РНК-содержащие вирусы 3 серотипов относятся к семейству Coronaviridae, роду Coronavirus, имеют округлую форму диаметром 70—160 нм и сложноорганизованную структуру (см. рис.2.10). Морфологическая особенность вирусов — наличие на поверхности выступов булавовидной формы, напоминающих солнечную корону во время затмения (отсюда и название вирусов). Вирусы обладают высокой контагиозностью, поэтому часты внутрисемейные и внутрибольничные вспышки инфекции. Основным симптомом заболевания является тяжело протекающий насморк. У маленьких детей возможны осложнения в виде пневмонии. Иммунитет непродолжительный. Культивирование коронавирусов в лабораторных условиях затруднено, поэтому в необходимых случаях диагноз подтверждают серологическим методом. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

11.2.1.6. Реовирусы

Впервые выделены в 1959 г. РНК-содержащие вирусы относятся к семейству Reoviridae, роду Reovirus, представлены 3 серотипами. Морфологической особенностью вирионов, имеющих сферическую форму диаметром 60—70 нм, является наличие двух

белковых капсидов — внутреннего и наружного. Липопротеидная оболочка отсутствует (см. рис.2.10). Вирусы хорошо репродуцируются в культурах клеток, вызывая цитопатический эффект и образование включений. Патогенны для млекопитающих и птиц. В связи с высокой контагиозностью и устойчивостью в окружающей среде реовирусы нередко вызывают эпидемические вспышки, преимущественно в организованных детских коллективах. Помимо аэрогенного возможен фекально-оральный механизм передачи. Реовирусы вызывают воспалительные процессы носоглотки и кишечника, откуда и происходит их название (от англ respiratory — респираторный, enteric — кишечный, orphan — сиротский, т.е. не имеют определенного отношения к конкретному заболеванию). Течение заболеваний доброкачественное. Иммунитет типоспецифический. Выделение вирусов осуществляют на культурах клеток и новорожденных мышах, идентифицируют с помощью РН, РТГА, РИФ. Для серодиагностики используют РТГА. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

11.2.1.7. Аденовирусы

Впервые выделены в 1953 г. В отличие от других респираторных вирусов содержат ДНК, относятся к семейству Adenoviridae, роду Mastadenovirus. Известно более 40 серотипов. Аденовирусы имеют сферическую форму диаметром 70—90 нм и просто организованную структуру (см. рис.2.10). Устойчивы в окружающей среде, длительно сохраняются в воздухе, воде, лекарственных препаратах, употребляемых в глазной клинике, на предметах обихода. При размножении в культуре клеток аденовирусы вызывают цитопатический эффект и образуют внутриядерные включения. Непатогенны для животных. Некоторые серотипы аденовирусов обладают онкогенными свойствами (вызывают развитие злокачественных опухолей у лабораторных животных). Помимо аэрогенного возможен фекально-оральный механизм передачи возбудителя (через пищевые продукты, воду открытых водоемов и плавательных бассейнов). Регистрируются спорадические случаи и эпидемические вспышки аденовирусной инфекции, преимущественно в детских коллективах. Характерно многообразие клинических проявлений, поскольку аденовирусы могут поражать дыхательные пути, слизистую оболочку глаза, кишечник, мочевой пузырь. Иммунитет типоспецифический. Экспресс-диагностика заключается в обнаружении вирусного антигена с помощью РИФ, ИФА, РИА. Выделяют аденовирусы на культурах клеток, идентифицируют с помощью РСК, РН, РТГА. Эти же реакции используют для серодиагностики заболевания. Разработаны живые и инактивированные вакцины, которые не получили ши-

рокого практического применения из-за онкогенных свойств аденовирусов. При поражениях глаз применяют препараты интерферона, фермент дезоксирибонуклеазу, противовирусные глазные мази (с теброфеном, оксолином и др.).

11.2.2. Вирус натуральной оспы

Вирус вызывает особо опасное высококонтагиозное инфекционное заболевание, характеризующееся общим поражением организма и обильной сыпью на коже и слизистых оболочках. В прошлом отмечались эпидемии и пандемии заболевания, сопровождающиеся высокой летальностью.

В 1892 г. Г.Гварниери, исследуя под микроскопом срезы роговицы зараженного кролика, обнаружил специфические включения, впоследствии названные тельцами Гварниери, представляющие собой скопления вирусов натуральной оспы. Возбудитель оспы впервые обнаружен в световом микроскопе Е. Пашеном (1906).

Таксономия. Вирус натуральной оспы — ДНК-содержащий; относится к семейству Poxviridae (от англ. pox — язва), роду Orthopoxvirus.

Морфология, химический состав, антигенная структура. Вирус натуральной оспы является самым крупным вирусом, при электронной микроскопии имеет кирпичеобразную форму с закругленными углами размером 250—400 нм (см. рис.2.10). Вирион состоит из сердцевины, имеющей форму гантели, двух боковых тел, расположенных по обе стороны от сердцевины, трехслойной наружной оболочки. Вирус содержит линейную двунитчатую ДНК, более 30 структурных белков, включая ферменты, а также липиды и углеводы.

В составе вируса обнаружено несколько антигенов: нуклеопротеидный, растворимые и гемагглютинин. Вирус натуральной оспы имеет общие антигены с вирусом осповакцины (коровьей оспы).

Культивирование. Вирусы хорошо размножаются в куриных эмбрионах, образуя белые плотные бляшки на хорионаллантоисной оболочке. Репродукция вируса в культуре клеток сопровождается цитопатическим эффектом и образованием характерных цитоплазматических включений (телец Гварниери), имеющих диагностическое значение.

Резистентность. Вирусы оспы обладают довольно высокой устойчивостью к окружающей среде. На различных предметах при комнатной температуре сохраняют инфекционную активность в течение нескольких недель и месяцев; не чувствительны к эфиру и другим жирорастворителям. При температуре 100 °С вирусы

погибают моментально, при 60 °С — в течение 15 мин, при обработке дезинфицирующими средствами (фенол, хлорамин) — в течение нескольких часов. Длительно сохраняются в 50 % растворе глицерина, в лиофилизированном состоянии и при низких температурах.

Восприимчивость животных. Заболевание, сходное по клиническим проявлениям с болезнью человека, можно воспроизвести только у обезьян. Для большинства лабораторных животных вирус оспы малопатогенен.

Эпидемиология. Натуральная оспа известна с глубокой древности. В XVII—XVIII вв. в Европе оспой ежегодно болело около 10 млн человек, из них умирало около 1,5 млн. Оспа являлась также главной причиной слепоты. На основании высокой контагиозности, тяжести течения и значительной летальности натуральная оспа относится к особо опасным карантинным инфекциям.

Источником инфекции является больной человек, который заразен в течение всего периода болезни. Вирус передается воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями. Возможен контактно-бытовой механизм передачи — через поврежденные кожные покровы.

В начале 20-х годов текущего столетия в результате применения оспенной вакцины удалось ликвидировать натуральную оспу в Европе, Северной Америке, а также в СССР (1936). Отечественные ученые В. М. Жданов, М. А. Морозов и др. обосновали возможность осуществления глобальной ликвидации оспы. В 1958 г. по предложению СССР Всемирная организация здравоохранения приняла резолюцию и разработала программу по ликвидации оспы во всем мире, которая была успешно выполнена благодаря глобальной противооспенной вакцинации людей. В 1977 г. в Сомали был зарегистрирован последний случай оспы в мире. Таким образом, оспа исчезла как нозологическая форма.

Патогенез и клиническая картина. Вирус оспы проникает в организм через слизистую оболочку дыхательных путей и реже через поврежденную кожу. Размножившись в регионарных лимфатических узлах, вирусы попадают в кровь, обусловливая кратковременную первичную вирусемию. Дальнейшее размножение вирусов происходит в лимфоидной ткани (селезенка, лимфатические узлы), сопровождается повторным массивным выходом вирусов в кровь и поражением различных систем организма, а также эпидермиса кожи, так как вирус обладает выраженными дерматотропными свойствами.

Инкубационный период составляет 8—18 дней. Заболевание начинается остро, характеризуется высокой температурой тела, головной и поясничной болью, появлением сыпи. Для высыпа-

ний характерна последовательность превращения из макулы (пятна) в папулу (узелок), затем в везикулу (пузырек) и пустулу (гнойничок), которые подсыхают с образованием корок. После отпадения корок на коже остаются рубцы (рябины). По тяжести течения различают тяжелую форму («черная» и сливная оспа) со 100 % летальностью, среднюю с летальностью 20—40 % и легкую с летальностью 1—2 %. К числу легких форм натуральной оспы относится вариолоид — оспы у привитых. Вариолоид характеризуется отсутствием лихорадки, малым количеством оспенных элементов, отсутствием пустул или сыпи вообще.

Иммунитет. У переболевших людей формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный выработкой антител, интерферона, а также клеточными факторами иммунитета. Прочный иммунитет возникает также в результате вакцинации.

Лабораторная диагностика. Работа с вирусом натуральной оспы проводится в строго режимных условиях по правилам, предусмотренным для особо опасных инфекций. Материалом для исследования служит содержимое элементов сыпи на коже и слизистых оболочках, отделяемое носоглотки, кровь, в летальных случаях — кусочки пораженной кожи, легкого, селезенки, кровь. Экспресс-диагностика натуральной оспы заключается в обнаружении: а) вирусных частиц под электронным микроскопом; б) телец Гварниери в пораженных клетках; в) вирусного антигена с помощью РИФ, РСК, РПГА, ИФА и других специфических реакций. Выделение вируса осуществляют в куриных эмбрионах или клеточных культурах. Идентификацию вируса, выделенного из куриного эмбриона, проводят с помощью РН (на куриных эмбрионах), РСК или РТГА. Вирус, выделенный на культуре клеток, обладает гемадсорбирующей активностью по отношению к эритроцитам кур, поэтому для его идентификации используют реакцию торможения гемадсорбции и РИФ. Серологическую диагностику осуществляют с помощью РТГА, РСК, РН в куриных эмбрионах и на культурах клеток.

Специфическая профилактика и лечение. Живые оспенные вакцины готовят накожным заражением телят или куриных эмбрионов вирусом вакцины (оспавакцины). Повсеместная вакцинация населения привела к ликвидации натуральной оспы на земном шаре и отмене с 1980 г. обязательного оспопрививания. Поэтому оспенные вакцины необходимо использовать только по эпидемическим показаниям с целью экстренной массовой профилактики. Методы введения вакцин — накожно или через рот (таблетированная форма). После вакцинации формируется прочный иммунитет.

Для лечения натуральной оспы, помимо симптоматической терапии, применяли химиотерапевтический препарат — метисазон.

11.2.3. Вирус оспы обезьян

Вирус оспы обезьян впервые выделен в 1958 г. в Копенгагене от больных обезьян, привезенных из Сингапура, а в 1970 г. — от больного невакцинированного ребенка, проживающего в Заире.

По морфологическим и биологическим свойствам вирус оспы обезьян сходен с вирусом натуральной оспы человека. Имеет как специфические, так и общие с вирусом натуральной оспы антигены. Хорошо культивируется на куриных эмбрионах. В эксперименте вирус патогенен для мышей и кроликов.

Источником инфекции являются обезьяны, возможно белки. Контагиозность больных людей незначительна. Предполагаемый механизм передачи — аэрогенный.

У человека вирус оспы обезьян вызывает заболевание, напоминающее по клиническим проявлениям легкую форму натуральной оспы. Отличается от последней симптомом генерализованного лимфаденита — увеличением подкожных лимфатических узлов в шейной, подмышечной или паховой области. Иммунитет не изучен. Клинический диагноз подтверждают путем выделения и идентификации возбудителя. В целях предупреждения заболеваний людей оспой обезьян может быть рекомендована оспенная вакцина.

11.2.4. Вирус кори

Вирус кори (лат. morbilli) вызывает острое инфекционное высококонтагиозное заболевание, поражающее главным образом детей, характеризующееся лихорадкой, катаральными явлениями и сыпью. Вирус кори выделен в 1954 г.

Таксономия. РНК-содержащий вирус относится к семейству Paramyxoviridae, роду Morbillivirus.

Морфология, антигенная структура. По морфологии вирус кори сходен с другими парамиксовирусами (см. 11.2.1.2), содержит несколько антигенов: внутренние сердцевинные и поверхностные антигены наружной оболочки. Антигенные варианты не обнаружены; обладает гемагглютинирующей активностью.

Культивирование. При размножении вируса в клеточных культурах наблюдаются характерный цитопатический эффект (образование гигантских многоядерных клеток — симпластов), появление цитоплазматических и внутриядерных включений, феномен гемадсорбции и бляшкообразование под агаровым покрытием.

Резистентность. В окружающей среде вирус быстро погибает под действием прямого солнечного света, УФ-лучей, поэтому дезинфекцию при кори не производят.

Восприимчивость животных. Типичную картину коревой инфекции удается воспроизвести только на обезьянах, другие лабораторные животные маловосприимчивы.

Эпидемиология. В естественных условиях болеет только человек. Восприимчивость к кори чрезвычайно высока. Заболевание возникает в виде эпидемий, преимущественно в детских коллективах. Распространение инфекции связано с состоянием коллективного иммунитета. Могут болеть и взрослые люди. Эпидемические вспышки регистрируются чаще в конце зимы и весной. Больной становится заразным в последние дни инкубационного периода и в первые дни высыпаний. Механизм передачи возбудителя — аэрогенный.

Патогенез и клиническая картина. Вирус проникает через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, где происходит его репродукция, затем вирусы попадают в кровь и поражают клетки сосудов. Инкубационный период длится 8—21 день. Продромальный период протекает по типу острого респираторного заболевания. Затем на слизистых оболочках и коже появляется сыпь, распространяющаяся сверху вниз. Заболевание длится 7—9 дней. Осложнениями кори являются пневмония, в редких случаях — острый энцефалит и подострый склерозирующий панэнцефалит. Последнее заболевание характеризуется поражением ЦНС, развивается постепенно, чаще у детей 5—7 лет, перенесших корь, и заканчивается смертью. В развитии осложнений большое значение имеет способность вируса кори подавлять активность Т-лимфоцитов и вызывать ослабление иммунных реакций организма.

Иммунитет. После заболевания вырабатывается пожизненный иммунитет. Пассивный естественный иммунитет сохраняется до 6 мес.

Лабораторная диагностика. Исследуемый материал — отделяемое носоглотки, соскобы с кожи из участка сыпи, кровь, моча, в летальных случаях — мозговая ткань.

Экспресс-диагностика основана на обнаружении специфического антигена в РИФ, а также антител класса IgM с помощью ИФА. Для выделения вируса используют культуру клеток. Идентификацию выделенного вируса проводят с помощью РИФ, РТГА, РН в культуре клеток. Для серологической диагностики используют РН, РСК, РТГА.

Специфическая профилактика и лечение. Для специфической профилактики применяют живую аттенуированную коревую вакцину, полученную А. А. Смородинцевым и М. П. Чумаковым. Вакцина вводится детям в возрасте 1 года парентерально. У 95% вакцинированных формируется длительный иммунитет. В очагах кори ослабленным детям вводят противокоревой иммуноглобулин. Продолжительность пассивного иммунитета 1 мес. Лечение симптоматическое.

11.2.5. Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит (от греч. para — около, otos — ухо), синоним «свинка», — острое инфекционное заболевание, возникающее в основном у детей и характеризующееся преимущественным поражением околоушных слюнных желез. Вирус впервые выделен в 1934 г.

Таксономия. РНК-содержащий вирус относится к семейству Paramyxoviridae, роду Paramyxovirus.

Морфология, антигенная структура. По морфологии и структурной организации антигенов сходен с другими парамиксовирусами (см. 11.2.1.2). Вирус не имеет антигенных вариантов, обладает гемагглютинирующей активностью.

Культивирование. Вирус культивируется на куриных эмбрионах и в клеточных культурах. О размножении вирусов в культурах клеток свидетельствуют образование гигантских многоядерных клеток — симпластов, формирование цитоплазматических включений, способность пораженных клеток к гемадсорбции.

Резистентность. В окружающей среде малоустойчив. Быстро разрушается при контакте с жирорастворителями, 2 % раствором формалина, спиртом, температуре 50 °С.

Восприимчивость животных. В естественных условиях вирус паротита не вызывает заболеваний у животных. В эксперименте удается воспроизвести заболевание, сходное по клиническим проявлениям с паротитом человека, только у обезьян.

Эпидемиология. Эпидемический паротит распространен повсеместно, чаще поражает детей в возрасте от 3 до 15 лет. Могут болеть и взрослые. Восприимчивость к вирусу паротита приближается к 100 %. Заболевание регистрируется в виде эпидемических вспышек и спорадических случаев, чаще в зимние и весенние месяцы. Источником инфекции являются больные с клинически выраженными и стертыми формами инфекции. Из организма больного вирус выделяется со слюной. Механизм передачи — аэрогенный.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами для возбудителя являются слизистые оболочки дыхательных путей, полости рта и конъюнктива глаза, откуда после размножения вирусы проникают в кровь и разносятся по организму. Вирусы паротита обладают тропизмом к железистым органам и нервной ткани.

Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем 18—21 день. Заболевание характеризуется лихорадкой, воспалением и опуханием слюнных желез (главным образом околоушных). Лицо больного становится похожим на голову поросенка (отсюда название «свинка»). Болезнь длится 7—10 дней. В тяжелых случаях при генерализации процесса вирус может по-

ражать другие железистые органы и ЦНС, в результате чего возникают осложнения: воспаление яичка у мальчиков (орхит), менингит, энцефалит и др.

Иммунитет. После перенесенной болезни формируется стойкий пожизненный иммунитет. Дети в первые 6 мес жизни имеют пассивный естественный иммунитет и не болеют паротитом.

Лабораторная диагностика. В качестве исследуемого материала можно использовать слюну, отделяемое носоглотки, мочу, при поражениях ЦНС — спинномозговую жидкость.

Экспресс-метод диагностики — РИФ. Вирус выделяют в культурах клеток или на куриных эмбрионах. Идентификацию выделенного вируса осуществляют с помощью РИФ, РН, торможения гемадсорбции, РТГА, РСК. Для серодиагностики используют РТГА, РСК, ИФА.

Специфическая профилактика и лечение. Для специфической профилактики используют живую культуральную паротитную вакцину из штамма Л-3, разработанную А.А.Смородинцевым. Вакцина вводится парентерально детям в возрасте 18 мес. Лечение эпидемического паротита симптоматическое.

11.2.6. Вирус краснухи

Вирус вызывает краснуху — острое инфекционное заболевание, поражающее преимущественно детей, характеризующееся лихорадкой и сыпью; краснуха у беременных женщин может привести к уродствам и гибели плода. Вирус впервые выделен в 1961 г.

Таксономия. РНК-содержащий вирус относится к семейству Togaviridae (от лат. toga — плащ), роду Rubivirus (от лат. rubrum — красный).

Морфология, антигенная структура. Вирионы имеют сферическую форму диаметром 60—70 нм и сложноорганизованную структуру. Вирус содержит комплекс внутренних и наружных антигенов, не имеет антигенных вариантов, обладает гемагглютинирующей активностью.

Культивирование. Вирус размножается в первичных и перевиваемых клеточных культурах с образованием цитоплазматических включений, иногда цитопатического эффекта.

Резистентность. Вирус неустойчив в окружающей среде, легко разрушается под действием УФ-лучей, жирорастворителей и многих химических веществ.

Восприимчивость животных. Экспериментально инфекцию удается воспроизвести на обезьянах.

Эпидемиология. Краснуха — высококонтагиозная инфекция,

распространена повсеместно, поражает преимущественно детей в возрасте 3—6 лет. Могут болеть и взрослые. Заболевание регистрируется в виде эпидемических вспышек, возникающих чаще в организованных детских коллективах. Подъем заболеваемости отмечается в зимне-весенний период. Источником инфекции является больной с клинически выраженной или бессимптомной формой инфекции. Вирусы выделяются со слизью из верхних дыхательных путей, с фекалиями и мочой. Механизм передачи возбудителя — аэрогенный. Вирус краснухи способен проходить через плацентарный барьер и заражать плод.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами для возбудителей является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. После размножения в шейных лимфатических узлах вирусы попадают в кровоток и разносятся по организму.

Продолжительность инкубационного периода составляет 11—22 дня. Характерные симптомы болезни — повышение температуры тела, мелкопятнистая сыпь на теле, припухание заднешейных лимфатических узлов. Заболевание протекает сравнительно легко, осложнения редки. Краснуха опасна для беременных женщин, поскольку может произойти заражение плода, что нередко приводит к прерыванию беременности, гибели или тяжелым уродствам плода — глухоте, поражению органов зрения, психической неполноценности, недоразвитию отдельных органов. Установлено, что в первые три месяца беременности риск поражения плода наибольший. Поэтому заболевание женщины краснухой в этот период служит прямым показанием к прерыванию беременности.

Иммунитет. После перенесенной инфекции иммунитет стойкий пожизненный.

Лабораторная диагностика. Исследуемый материал — отделяемое носоглотки, кровь, моча, фекалии, кусочки органов погибшего плода. Вирус выделяют в культурах клеток. Идентифицируют выделенный вирус с помощью РТГА. Для серодиагностики используют РИФ, ИФА, РИА, РТГА.

Специфическая профилактика и лечение. Основная цель вакцинопрофилактики при краснухе состоит в защите беременных женщин и как следствие — в предупреждении инфицирования плода и рождения детей с синдромом врожденной краснухи.

Вакцинацию проводят во многих странах. В России прививка против краснухи не включена в календарь, так как отечественная вакцина не производится. Существуют зарубежные краснушные живые аттенуированные вакцины, выпускаемые в виде моно-, а также ди- и тривакцины (паротит — корь — краснуха). В большинстве стран проводят двукратную иммунизацию детей младшего и школьного возраста (18 мес и 12—14 лет).

Лечение симптоматическое.

11.2.7. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус вызывает два инфекционных заболевания: 1) ветряную оспу, возникающую преимущественно у детей в результате экзогенного заражения; 2) опоясывающий герпес (herpes zoster) — эндогенную инфекцию, развивающуюся чаще у взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Заболевания различаются также по локализации пузырьковых высыпаний на коже и слизистых оболочках. Вирус открыт в 1911 г.

Таксономия. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса содержит ДНК, относится к семейству Herpesviridae (от греч. herpes — ползучая), роду Varicellavirus.

Морфология, химический состав, антигенная структура. Вирионы имеют овальную форму диаметром 120—179 нм (см. рис.2.10), состоят из сердцевины, содержащей линейную двунитчатую ДНК, и наружной липопротеидной оболочки с шипиками гликопротеидной природы. Различают внутренние сердцевинные и наружные антигены. Антигенные варианты вируса не обнаружены.

Культивирование. Вирус репродуцируется в первичных и перевиваемых культурах клеток с цитопатическим эффектом (симпласты) и образованием внутриядерных включений.

Резистентность. Вирус малоустойчив в окружающей среде, термолабилен, чувствителен к жирорастворителям и обычным дезинфицирующим средствам.

Восприимчивость животных. Вирус непатогенен для лабораторных животных.

Эпидемиология. Ветряная оспа распространена повсеместно, восприимчивость к возбудителю очень высокая. Эпидемические вспышки отмечаются в осенне-зимний период, главным образом в организованных коллективах среди детей дошкольного возраста. Могут болеть взрослые. Источник инфекции — только больной человек. Механизм передачи — аэрогенный. Выделение вирусов в окружающую среду происходит при нарушении целостности пузырьковых высыпаний.

Опоясывающий герпес поражает в основном взрослых, носит спорадический характер, не имеет выраженной сезонности. Больные опоясывающим герпесом могут быть источником ветряной оспы у детей.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами для возбудителя является слизистая оболочка дыхательных путей, где вирусы размножаются, затем проникают в кровь, поражая эпителий кожи и слизистых оболочек (дерматотропизм).

Инкубационный период при ветряной оспе составляет 14—21 день. Заболевание характеризуется повышением температуры тела и пузырьковой сыпью на теле и слизистых оболочках рта,

зева, весьма похожей на высыпания при натуральной оспе (отсюда название болезни). После отпадения корок рубцы не остаются. Осложнения (пневмонии, энцефалиты и др.) бывают редко.

Опоясывающий герпес возникает у людей, перенесших в детском возрасте ветряную оспу. Вирус может длительно сохраняться в нервных клетках межпозвоночных узлов и активизируется в результате заболеваний, травм и других факторов, ослабляющих иммунитет. Заболевание характеризуется лихорадкой, пузырьковыми высыпаниями в виде обруча по ходу пораженных (чаще межреберных) нервов, болевым синдромом.

Иммунитет. После перенесенной ветряной оспы формируется пожизненный иммунитет, который, однако, не препятствует сохранению вируса в организме и возникновению у некоторых людей рецидивов опоясывающего герпеса.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования является содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки, кровь.

Экспресс-диагностика заключается в обнаружении под световым микроскопом гигантских многоядерных клеток — симпластов с внутриядерными включениями в мазках-отпечатках из высыпаний, окрашенных по Романовскому—Гимзе, а также специфического антигена в РИФ с моноклональными антителами. Выделяют вирус в культуре клеток, идентифицируют с помощью РН и РИФ. Для серодиагностики используют РН, ИФА, РСК.

Специфическая профилактика и лечение. Активная иммунизация не проводится, хотя разработана живая вакцина. В очагах ветряной оспы ослабленным детям показано применение иммуноглобулина. Для лечения опоясывающего герпеса используют препараты ацикловира, интерфероны и иммуномодуляторы. Элементы сыпи обрабатывают бриллиантовым зеленым или перманганатом калия.

Глава 12

ВОЗБУДИТЕЛИ ТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

12.1. Возбудители бактериальных кровяных инфекций

12.1.1. Возбудитель чумы

Чума (от лат. pestis) — высококонтагиозная инфекционная болезнь, вызываемая Yersinia pestis, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, высокой лихорадкой, поражением лимфатической

системы, септицемией. Возбудитель чумы открыт в 1894 г. А. Йерсеном и С. Китасато.

Таксономия. Y. pestis относится к отделу Gracilicutes, семейству Enterobacteriaceae, роду Yersinia.

Морфология и тинкториальные свойства. Y. pestis — полиморфная мелкая овоидная палочка, жгутиков не имеет, спор не образует, может образовывать капсулу, грамотрицательна, с биполярной окрашиваемостью в мазках, взятых из патологического материала (рис.12.1).

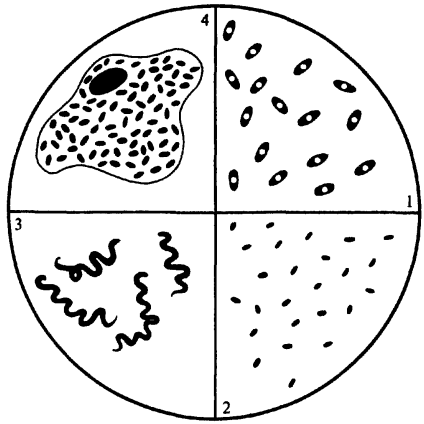


Рис.12.1. Бактерии — возбудители кровяных инфекций.

1 — возбудитель чумы; 2 — возбудитель туляремии; 3 — боррелии возвратного тифа; 4 — риккетсии.

Культивирование. Возбудитель чумы — факультативный анаэроб, психрофил: оптимум роста при 28 °С. На плотных средах может вырастать в виде колоний R- и S-формы; R-формы обладают высокой вирулентностью, S-формы менее вирулентны.

Ферментативная активность. Возбудитель обладает биохимической активностью, ферментирует углеводы до углекислого газа, синтезирует фибринолизин и коагулазу. В зависимости от ферментации глицерина выделяют «+»- и «—»-варианты.

Антигенная структура и факторы патогенности. Y. pestis имеет термолабильный капсульный и термостабильный соматический антигены; основные из них F_1-, V- и W-антигены. Имеет общие антигены с другими иерсиниями, эшерихиями, сальмонеллами, шигеллами.

Бактерии чумы отличаются высокой вирулентностью, проникают даже через неповрежденную кожу, образуют особый токсин, высокоядовитый для мышей, бактериоцины — пестицины. Большинство факторов вирулентности (V-, W-антигены, мышиный токсин, F_1, коагулаза и др.) контролируется генами плазмид.

Резистентность. Солнечный и ультрафиолетовый свет, высушивание, высокая температура и дезинфицирующие средства (фенол, хлорамин и др.) вызывают быструю гибель Y. pestis. Хорошо переносят низкие температуры, замораживание и оттаивание; в патологическом материале переживают до 10 сут, при 0 °С сохраняются до 6 мес.

Восприимчивость животных. К возбудителю чумы чувствительны грызуны (тарбаганы, сурки, песчанки, суслики, крысы, до-

мовые мыши). Восприимчивы верблюды, кошки, лисицы, ежи и др. Среди лабораторных животных наиболее восприимчивы белые мыши, морские свинки, кролики, обезьяны.

Эпидемиология. Чума — природно-очаговое заболевание, относится к особо опасным инфекциям. Эпидемии чумы в средние века уносили десятки миллионов жизней. Существуют очаги чумы и в настоящее время, особенно в странах Юго-Восточной Азии. Встречаются единичные случаи заболевания в Средней Азии. Основной источник Y. pestis — различные виды грызунов (тарбаганы, сурки, суслики, песчанки и др.). Второстепенным источником являются домовые мыши, полевки, зайцы, крысы. Основной механизм передачи инфекции — трансмиссивный. Человек заражается в результате укуса инфицированной блохи, а также контактным (при убое больного животного, снятии шкуры, разделке туши) и пищевым (употребление недостаточно термически обработанного мяса больного животного) путями. После заражения источником чумы является больной человек. Особо высокой контагиозностью отличается больной с легочной формой чумы. При любой форме заболевания больных изолируют, проводят строгие карантинные мероприятия.

Патогенез. Возбудитель, проникая через кожу и слизистые оболочки, распространяется по лимфатическим сосудам, быстро размножается, вызывает интоксикацию, поражение лимфатических узлов, легких и других органов.

Различают бубонную, легочную и первично-септическую формы. При бубонной форме поражаются лимфатические узлы (бубон — увеличенный лимфатический узел), откуда возбудители могут распространяться по всему организму, в том числе попадать в легкие, вызывая вторичную пневмонию. При воздушно-капельном пути передачи развивается первичная легочная форма чумы. При массивном заражении может быть первично-септическая форма. Независимо от формы чумы поражаются все системы и органы: сердечно-сосудистая, почки, печень, селезенка, костный мозг, железы внутренней секреции и др.

Клиническая картина. Инкубационный период обычно продолжается 2—3 дня. Заболевание проявляется общими симптомами (головная боль, повышение температуры тела, озноб и др.), а также симптомами, характерными для бубонной или легочной формы.

Иммунитет. Иммунитет различной длительности и напряженности. Описаны случаи повторных заболеваний.

Микробиологическая диагностика. Все исследования проводятся в специальных лабораториях, в защитных костюмах. Материалом для исследования могут служить содержимое бубона, мокрота, кровь, кал, кусочки органов умерших, трупов животных и др. При бактериоскопии мазков обнаруживаются грамотрица-

тельные овоидные биполярно окрашенные палочки, позволяющие поставить предварительный диагноз. Окончательный диагноз ставится на основании выделения и идентификации культуры и гибели зараженных морских свинок и белых мышей после введения исследуемого материала. Используют также ускоренный метод для определения антигена в исследуемом материале (РИФ) и серологический метод (ИФА).

Лечение. Из антимикробных препаратов применяют тетрациклин, левомицетин, рифампицин и др.

Профилактика. Основными являются предупредительные мероприятия, предотвращающие занос инфекции из-за рубежа, и возникновение заболеваний в эндемических по чуме очагах. Для этого существует система мер, регламентированных международными и республиканскими правилами и требованиями. В нашей стране существует сеть противочумных институтов и станций, разрабатывающих и осуществляющих противочумные мероприятия. Специфическую профилактику проводят по эпидемическим показаниям: в случае появления больных чумой или в отношении лиц, проживающих в природных очагах чумы. Применяют живую вакцину из аттенуированного штамма EV, которую можно вводить накожно, подкожно (безыгольная инъекция), перорально и аэрозольно.

12.1.2. Возбудитель туляремии

Туляремия (от названия местности Tulare в Калифорнии) — зоонозная инфекционная болезнь с природной очаговостью, вызываемая Francisella tularensis, характеризующаяся лихорадкой и поражением лимфатических узлов.

Возбудитель болезни открыт в 1911 г. Г.Мак-Коем и Х.Чепином в Калифорнии и изучен Э.Френсисом. Семейство не определено.

Таксономия. F. tularensis относится к отделу Gracilicutes, роду Francisella.

Морфология и культивирование. Мелкие (0,3—0,5 мкм) грамотрицательные бактерии (см. рис.12.1), грациликуты, жгутиков не имеют, спор не образуют, вокруг бактерий выявляется капсулоподобный слизистый покров. F. tularensis — факультативный анаэроб, не растет на простых питательных средах; культивируется на средах с добавлением желтка или цистина. При культивировании происходят аттенуация бактерий и превращение их из вирулентной S-формы в авирулентную R-форму.

Антигенные свойства и факторы патогенности. F. tularensis содержит оболочечный Vi- и соматический О-антигены, обнаруживает антигенную близость к бруцеллам. Болезнетворные и им-

муногенные свойства связаны с Vi-антигеном, с токсическими веществами типа эндотоксина.

Резистентность. F. tularensis длительно сохраняется в окружающей среде, особенно при низкой температуре (8—10 мес); нестойка к высоким температурам: кипячение убивает немедленно, нагревание до 60 °С вызывает гибель через 20 мин; под действием прямых солнечных лучей погибает через 20—30 мин. Бактерии F. tularensis не стойки к обычным дезинфектантам и ионизирующему излучению.

Восприимчивость животных. Возбудитель туляремии патогенен для млекопитающих многих видов, особенно грызунов и зайцев.

Эпидемиология. Туляремия распространена на многих континентах. Источником инфекции являются все виды грызунов, чаще водяная полевка, ондатра, домовая мышь, заяц и др. Передача возбудителя среди животных происходит чаще через кровососущих членистоногих: клещей, комаров, реже блох. Пути заражения человека — трансмиссивный (при укусах инфицированными клещами, комарами, слепнями), контактно-бытовой (через поврежденную кожу или слизистую оболочку глаз), пищевой (при употреблении зараженной воды или пищевых продуктов), воздушный (при вдыхании с воздухом пыли или капелек, загрязненных выделениями грызунов). От человека человеку возбудитель не передается.

Патогенез. В месте внедрения возбудителя развивается первичный очаг. Ведущее значение в патогенезе имеет распространение возбудителей по лимфатическим сосудам. Возбудитель, его токсины, проникая в кровь, вызывают поражение лимфатических узлов (образование бубонов).

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3—7 дней. Болезнь начинается внезапно, температура тела повышается до 38—40 °С, симптомы зависят в значительной степени от пути передачи инфекции и формы болезни. Различают бубонную, глазобубонную, ангинозно-бубонную и септическую формы. Летальность до 5 %.

Иммунитет. После перенесенной инфекции иммунитет сохраняется долго, иногда пожизненно; развивается аллергизация к антигенам возбудителя.

Микробиологическая диагностика. Основана на серологическом, биологическом и бактериологическом исследованиях материалов, взятых от больного (смывы, кровь, пунктат бубонов). Применяют РА с туляремийным диагностикумом, РНГА с эритроцитарным диагностикумом, а также РСК, РИФ, ИФА. Бактериологические исследования материала, взятого от больного, обычно безуспешны. Выделяют и идентифицируют возбудителя после заражения исследуемым материалом морских свинок или белых мышей.

Проводят кожные аллергические диагностические пробы с ту-

лярином — туляремийным антигеном. При положительной реакции на месте инъекции через 12—24 ч появляются краснота и отечность.

Лечение. Применяют аминогликозиды (стрептомицин, канамицин и др.), тетрациклин, левомицетин, эритромицин.

Профилактика. Профилактические меры сводятся к борьбе с грызунами, защите водоисточников, санитарно-просветительской работе.

Для создания активного иммунитета по эпидемическим показаниям применяют эффективную живую туляремийную вакцину, полученную из штамма № 15 отечественными учеными Н. А. Гайским и Б. Я. Эльбертом.

12.1.3. Возбудитель эпидемического возвратного тифа

Эпидемический возвратный тиф (Typhus recurrens) — инфекционная болезнь, вызываемая Borrelia recurrentis, характеризующаяся приступами лихорадки с мышечными и головными болями, сменяющимися безлихорадочными интервалами. Антропонозное заболевание. Спирохета открыта в 1868 г. немецким врачом О. Обермейером. Боррелии — крупные спирохеты с большими неравномерными завитками (см. рис.12.1); грамотрицательны, подвижны.

Переносчиком возбудителей является платяная вошь. При кровососании боррелии от больного поступают в кишечник вши и могут сохраняться там в течение всей ее жизни. Заражение происходит в результате раздавливания вши, втирания возбудителей, содержащихся в гемолимфе, в расчесы. Внедрившиеся в организм боррелии захватываются макрофагами и лимфоидными клетками и по мере размножения поступают в кровь. Разрушаясь, освобождают эндотоксины, являющиеся причиной клинических проявлений — озноба, повышения температуры тела, головных и мышечных болей и других симптомов. Инкубационный период в среднем составляет 7—8 дней.

Постинфекционный иммунитет нестойкий и непродолжительный. Лечение проводят антибиотиками.

Специфическая профилактика не разработана. Основные меры борьбы сводятся к уничтожению вшей, выявлению больных, санитарной обработке лиц, находившихся в очаге.

Микробиологическая диагностика базируется на обнаружении боррелий в мазках из крови больного, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Вспомогательное значение имеют серологические реакции.

Для дифференциации с эндемическим сыпным тифом применяют заражение морских свинок кровью больного.

12.1.4. Возбудитель эпидемического сыпного тифа

Сыпной тиф (Typhus exanthematicus) — инфекционная болезнь, вызываемая Rickettsia prowazekii, сопровождающаяся лихорадкой, специфической сыпью, поражением ЦНС и кровеносных сосудов. Антропоноз.

Таксономия. Возбудитель сыпного тифа назван в честь американского ученого Н. Т. Риккетса и чешского ученого С. Провацека, погибших при изучении сыпного тифа. Риккетсии Провацека относятся к отделу Gracilicutes, семейству Rickettsiaceae.

Морфология, культивирование и антигенная структура. Риккетсии Провацека — грамотрицательные палочки размером 0,3—0,6×0,8—2 мкм (см. рис.12.1), окрашиваются по Романовскому—Гимзе в красный цвет; их субмикроскопическое строение схоже с организацией грамотрицательных бактерий. Имеют два основных антигена: поверхностный термостабильный липополисахарид и соматический нерастворимый термолабильный белковополисахаридный комплекс. Методом генетической инженерии получено три белковых антигена риккетсий Провацека. Возбудитель сыпного тифа — внутриклеточный паразит, размножается в цитоплазме клеток. Обладает токсическими и гемолитическими свойствами. Культивируется в желточном мешке куриных эмбрионов, культурах клеток, на чувствительных животных (мыши, морские свинки, кролики).

Риккетсии Провацека в окружающей среде быстро погибают, чувствительны к действию высоких температур, дезинфектантам, антибиотикам, однако длительно сохраняются при низких температурах, в сухих фекалиях зараженных вшей.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек. Переносчиком возбудителей служит платяная вошь, заражающаяся при кровососании на больном. Риккетсии размножаются в эпителии кишки вши и выделяются в просвет ее кишечника. В слюнных железах, сосательном аппарате вшей риккетсии не содержатся, поэтому с укусом не передаются. Укус вши сопровождается зудом. Человек, расчесывая место укуса, втирает в него фекалии вши, содержащие риккетсии, и таким образом заражается. Следовательно, возникновение и распространение сыпного тифа связаны с вшивостью (педикулезом). Сыпной тиф известен с древних времен, но как самостоятельное заболевание выделен в конце XIX в. Распространен повсеместно. Эпидемии сыпного тифа сопровождают войны, голод, социальные потрясения, т.е. связаны со снижением санитарно-гигиенического уровня и условиями жизни людей. Летальность достигала 80 %. В настоящее время регистрируются спорадические случаи, в основном в виде болезни Брилла.

Патогенез. Риккетсии Провацека попадают в кровь, проникают в клетки эндотелия, выстилающие кровеносные сосуды, раз-

множаются в них, освобождая эндотоксин. Под действием токсина происходит разрушение эндотелиальных клеток, риккетсии вновь поступают в кровь. Поражаются преимущественно мелкие сосуды, капилляры, что ведет к нарушению микроциркуляции в головном мозге, миокарде, почках и других органах и возникновению менингоэнцефалита, миокардита, гломерулонефрита. В организме больных риккетсии могут длительно сохраняться и после выздоровления, что служит причиной появления рецидивных форм сыпного тифа.

Клиническая картина. Инкубационный период в среднем составляет 12—14 дней. Различают легкое и различной степени тяжести течение болезни. Болезнь начинается с повышения температуры тела, мучительной головной боли, бессонницы, возбуждения; через 4—5 дней появляется характерная сыпь вследствие расширения капилляров кожи и их повреждения. При тяжелых формах могут развиться осложнения в виде поражения сердца, мозга. В настоящее время чаще встречаются случаи рецидивной формы сыпного тифа, отличающиеся более легким течением и получившие название болезни Брилла.

Микробиологическая диагностика. Выделение риккетсий из организма больного затруднено. Основным методом диагностики является серологический. Применяют РНГА, РА, РСК, РИФ, ИФА для обнаружения риккетсиозного антигена или антител в различных материалах, взятых от больных. Дифференциальная диагностика сыпного тифа и болезни Брилла основана на феномене иммунологической памяти: при сыпном тифе происходит формирование сначала IgM, а затем IgG; при болезни Брилла — быстрое образование IgG.

Лечение. Наиболее эффективными антириккетсиозными средствами являются тетрациклины, левомицетин, рифампицин.

Профилактика. Необходимы ликвидация и профилактика вшивости. Специфическая профилактика имеет вспомогательное значение. В настоящее время в Российской Федерации готовится сухая химическая сыпнотифозная вакцина, представляющая собой очищенную концентрированную субстанцию поверхностного антигена риккетсий Провацека. Вакцинацию проводят по эпидемическим показаниям. Показаны прививки медицинскому персоналу, работающему в условиях эпидемий или в научно-исследовательских лабораториях.

12.1.5. Возбудитель эндемического сыпного тифа

Эндемический, или крысиный, сыпной тиф — остролихорадочная зоонозная инфекция, встречающаяся у крыс. Возбудители инфекции — Rickettsia typhi, близкие по биологическим свой-

ствам, включая антигенные, к риккетсиям Провацека. Переносчиками возбудителей служат блохи. Заболевания у людей в виде единичных случаев наблюдаются в местностях, в которых встречаются заболевания крыс.

Серодиагностика со специфическим антигеном позволяет ставить диагноз крысиного сыпного тифа и дифференцировать его от эпидемического сыпного тифа.

12.1.6. Возбудитель клещевого сыпного тифа

Клещевой риккетсиоз (клещевой риккетсиоз североазиатский) — инфекционное природно-очаговое заболевание, вызываемое Rickettsia sibirica, характеризующееся лихорадочным состоянием, первичным очагом, увеличением регионарных лимфатических узлов, сыпью.

Возбудитель инфекции — R. sibirica — грамотрицательные бактерии, имеющие палочковидную форму (см. рис.12.1), культивируются в желточных оболочках куриных эмбрионов, в культурах клеток. Размножаются в цитоплазме и ядре поражаемых клеток.

Риккетсии малоустойчивы к нагреванию, неустойчивы к действию дезинфицирующих средств. Риккетсии клещевого сыпного тифа являются обитателями иксодовых клещей различных видов.

Экспериментально заболевание воспроизводится у морских свинок-самцов, золотистых хомячков, белых мышей.

Клещевой риккетсиоз встречается только на определенных географических территориях в Сибири и на Дальнем Востоке. Основным источником и переносчиком возбудителя являются естественно зараженные иксодовые клещи, которые способны к длительному сохранению риккетсий и к передаче их потомству. Заражение человека происходит только в результате присасывания зараженных риккетсиями клещей. Инфицирование происходит только трансмиссивным путем, поэтому больные опасности для окружающих не представляют.

В месте входных ворот происходит размножение возбудителя. Риккетсии попадают в кровь, поражают преимущественно сосуды кожи и головного мозга, вызывая симптомы лихорадки с сыпью; летальные исходы не отмечаются.

У переболевших вырабатывается прочный иммунитет. Рецидивов и повторных заболеваний не наблюдается.

Микробиологическая диагностика основана на серологическом методе: РНГА, РСК, РИФ. Разработан ИФА.

Лечение проводится антибиотиками тетрациклинового ряда.

Профилактика включает комплекс мероприятий: индивидуальная защита от нападения и присасывания клещей, уничтожение клещей. Специфическая профилактика не разработана.

12.1.7. Возбудитель марсельской лихорадки

Марсельская лихорадка (средиземноморский риккетсиоз) — инфекционная болезнь, вызываемая Rickettsia conori, характеризующаяся доброкачественным течением, наличием первичного очага на коже, распространенной сыпью, поражением регионарных лимфатических узлов.

Возбудитель — R. conori — паразитирует внутри цитоплазмы и внутри ядра. Морфологически, тинкториально и по антигенным свойствам сходен с другими риккетсиями.

R. conori передаются со слюной при кровососании клещами. Клещи являются резервуаром и переносчиком возбудителя. Передача инфекции от человека к человеку не установлена.

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий, пожизненный; эффективен против других риккетсий (например, возбудителей клещевого риккетсиоза). Для лечения применяют антибиотики тетрациклинового ряда. Профилактика сводится к обязательной обработке мест обитания клещей (собачьи будки, стены сараев, заборы и др.). Специфическая профилактика отсутствует.

12.1.8. Возбудитель цуцугамуши

Цуцугамуши (от японск. — клещевая болезнь; син.: японская речная лихорадка) — инфекционная природно-очаговая болезнь, вызываемая Rickettsia tsutsugamushi, характеризующаяся первичным очагом на коже, общим поражением лимфатических узлов, сыпью.

Возбудитель заболевания — R. tsutsugamushi — типичный представитель рода риккетсий. Источником инфекции являются мышевидные грызуны. Переносчики возбудителя — личинки краснотелковых клещей. Заболевание регистрируется в период наибольшей активности личинок, т.е. в июне — сентябре. Заболевание встречается на Дальнем Востоке.

Риккетсии, попавшие в организм при укусе зараженных личинок клещей, проникают в кровь, размножаются в эндотелии сосудов, где образуют узелки. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, сыпью; болезнь протекает тяжело, летальность высокая. Иммунитет после болезни малостойкий, непродолжительный, штаммоспецифичный; отмечаются повторные случаи заболевания. Микробиологический диагноз строится на основании обнаружения антител: РСК, РНГА, разрабатывается ИФА. Для лечения применяют антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин.

Профилактика заключается в защите человека от нападения личинок, краснотелковых клещей, их уничтожении. Специфическая профилактика отсутствует.

12.1.9. Возбудитель Ку-лихорадки

Ку-лихорадка (от англ. query — неясный, неопределенный) — зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая Coxiella burnetii, характеризующаяся полиморфной клинической картиной с преимущественным поражением легких.

Возбудитель болезни — риккетсии C. burnetii, относящиеся к отделу Gracilicutes, семейству Rickettsiaceae. Грамотрицательные, неподвижные, мелкие кокковидные или палочковидные образования размером 0,25×1,5 мкм. C. burnetii — облигатные внутриклеточные паразиты с автономным, в отличие от вирусов, обменом веществ. Культивируются в желточных мешках куриного эмбриона или в культуре клеток. Довольно устойчивы к воздействию физических и химических факторов. Нагревание до 90 °С выдерживают больше часа. Длительно сохраняются в окружающей среде. К возбудителям чувствительны многие виды лабораторных и сельскохозяйственных животных.

Ку-лихорадка распространена повсеместно. Паразитирование C. burnetii выявлено у многих видов млекопитающих, птиц, членистоногих. В эпидемическом отношении особенно опасны домашние животные и некоторые виды грызунов. Передача возбудителей в природных очагах происходит трансмиссивным путем (клещи). В сельскохозяйственных очагах источником возбудителей являются крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды.

Передача возбудителей происходит воздушно-пылевым (при обработке шерсти, кожи зараженных животных) и пищевым (при употреблении в пищу молока и молочных продуктов) путями. Заражение здорового человека от больного не наблюдается. Возбудитель попадает в кровь, распространяется по органам и тканям, вызывая поражение многих органов, чаще всего легких. Протекает как лихорадочное заболевание.

Иммунитет у переболевших Ку-лихорадкой прочный и длительный; повторные заболевания редки.

Микробиологическая диагностика основана на выделении возбудителя из крови, мокроты и мочи. С этой целью морским свинкам, мышам вводят материал от больного. Из селезенки морской свинки возбудителей выделяют путем культивирования на курином эмбрионе. Для серодиагностики применяют РА, РСК, разработан ИФА. Для диагноза может быть использована кожно-аллергическая проба с антигеном.

Лечение сводится к назначению антибиотиков из группы тетрациклинов, применяют левомицетин. Для неспецифической профилактики необходимы санитарно-ветеринарные мероприятия. Для создания иммунитета применяют разработанную П. Ф. Здродовским и В. А. Гениг эффективную живую вакцину из штамма М-44.

12.2. Возбудители вирусных кровяных инфекций

12.2.1. Вирус иммунодефицита человека

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), или AIDS (от англ. aequired immunodeficiency Syndrome), — тяжелое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ, или HIV (от англ. human immunodeficiency virus), поражающим преимущественно иммунную систему. Болезнь характеризуется длительным течением, полиморфностью клинических проявлений, высокой летальностью, передается в естественных условиях при половых контактах, а также с кровью при медицинских манипуляциях и способна к быстрому эпидемическому распространению.

ВИЧ открыт в 1983 г. американским ученым Р. Галло и французским исследователем Л. Монтанье одновременно и независимо друг от друга.

Таксономия. ВИЧ отнесен к семейству Retroviridae, подсемейству Lentivirinae.

Морфология и культивирование. ВИЧ — сравнительно просто устроенный РНК-содержащий вирус (рис.12.2), имеет сферическую форму, размер около 100 нм; его сердцевину образуют главный белок p24 и другие белки, а липидная оболочка пронизана гликопротеидными антигенами gp120 и gp41 (домены gp160); РНК — двухспиральная, для осуществления процесса репродукции ВИЧ имеет обратную транскриптазу или ревертазу (она же РНК-зависимая ДНК-полимераза). Вирус очень трудно культивируется в искусственных условиях, размножается только в культурах лимфоцитов, накопление невысокое.

Антигенная структура. ВИЧ имеет ряд поверхностных (gp160, gp120, gp41) и сердцевинных (p24, p18 и др.) антигенов, определяющих его серологические свойства. В настоящее время выделяют две антигенные разновидности вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Основные антигены вызывают образование антител у инфицированных людей; вначале появляются антитела к gp120, gp41, затем p24, которые длительно сохраняются в крови.

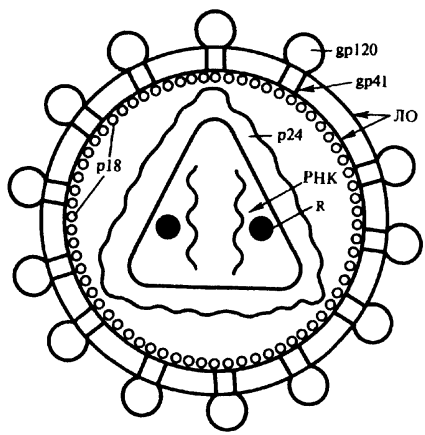


Рис.12.2. Строение ВИЧ (схема).

ЛО — липопротеидная оболочка; R — ревертаза; p18, p24, gp120, gp41 — поверхностные и сердцевинные антигены вируса.

ВИЧ обладает уникальной антигенной изменчивостью, которая в сотни и тысячи раз превосходит изменчивость вируса гриппа, благодаря тому что скорость его транскрипции значительно выше, чем у других вирусов. Это затрудняет диагностику и специфическую профилактику ВИЧ-инфекции.

Факторы патогенности. ВИЧ обладает лимфотропностью благодаря тому, что на лимфоцитах Т-хелперах существуют в норме рецепторы CD-4, имеющие сродство к белку gp120 вируса. Это создает благоприятные условия для прикрепления вируса к лимфоцитам, проникновения их в клетку и последующего размножения в лимфоците. В результате размножения ВИЧ в лимфоцитах последние разрушаются и погибают или снижают свою функциональную активность. Однако ВИЧ поражает не только Т4-лимфоциты, но и другие клетки (нервные, В-лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса), которые имеют рецепторы типа CD-4, как у Т-лимфоцитов. Поражение иммунных и других клеток приводит к снижению защитных функций иммунной системы, развитию иммунодефицитного состояния и проявлению в результате этого вторичных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Резистентность. ВИЧ сравнительно малоустойчив в окружающей среде, а также к физическим и химическим факторам. При комнатной температуре сохраняется до 4 сут; через 5—10 мин инактивируется после обработки спиртом, эфиром, гипохлоритом, быстро гибнет при действии моющих средств. Кипячение быстро убивает вирус, прогревание до 80 °С обезвреживает его в течение 6—7 мин, а до 60 °С — в течение 30 мин.

Восприимчивость животных. К ВИЧ чувствителен только человек; отдельные проявления ВИЧ-инфекции можно вызывать лишь у обезьян шимпанзе, у которых, однако, симптоматика СПИДа не развивается.

Эпидемиология. ВИЧ-инфекция впервые зарегистрирована в 1980—1981 гг. в США среди гомосексуалистов, затем среди лиц, страдающих гемофилией, которым для лечения часто проводят переливания крови, а впоследствии среди наркоманов и проституток. Источником инфекции являются только больной человек и носитель ВИЧ. Заражение происходит при половом контакте и парентеральном введении ВИЧ-инфицированных материалов (кровь, сыворотка, плазма, препараты крови), а также использование нестерильных инструментов и приборов, загрязненных кровью больных (шприцы, иглы, системы для переливания крови и т. д.). Возможно внутриутробное инфицирование плода, а также инфицирование ребенка через молоко ВИЧ-инфицированной матери. При бытовых контактах и через кровососущих насекомых вирус не передается.

ВИЧ-инфекция распространена на всех континентах в подав-

ляющем большинстве стран, особенно в Америке, Африке и Европе. Эпидемия ВИЧ-инфекции стремительно распространяется; число больных удваивается через каждые 8—10 мес и за 15 лет достигло нескольких миллионов при 20 млн носителей. ВИЧ-инфекция отнесена к кризисным инфекциям, угрожающим существованию человечества, поэтому ВОЗ разработала меры по ограничению его распространения. Принят закон по борьбе с ВИЧ-инфекцией и в России.

Вирус попадает в кровь при половых контактах (особенно извращенных) или указанных выше медицинских манипуляциях, проникает в клетки, размножается в них, выходит из клеток и распространяется по всему организму. Его можно обнаружить в крови, лимфе, слюне, слезах, сперме, отделяемом влагалища, коже и других жидкостях и клетках.

Патогенез. Поражение иммунокомпетентных клеток приводит к расстройству деятельности иммунной системы, что проявляется угнетением иммунного ответа на антигены и митогены, ослаблением иммунных реакций, снижением продукции интерферона, комплемента, интерлейкинов и других иммунных факторов. Вследствие поликлональной активации В-лимфоцитов вирусом возможно повышение уровня иммуноглобулинов. В результате иммунодепрессии, подавления клеточного и гуморального звена иммунитета организм становится беззащитным против экзогенных (бактерии, вирусы, грибы, простейшие) и эндогенных (опухолевые и другие клетки) антигенов. Этот механизм лежит в основе возникновения вторичных болезней и клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Клиническая картина. ВИЧ-инфекция характеризуется несколькими стадиями:

- лихорадочная стадия: через 1—2 мес после инфицирования могут появиться лихорадка, интоксикация, увеличение лимфатических узлов, понос и др.;
- бессимптомная стадия: все явления первой стадии исчезают, человек внешне здоров, однако у него появляются антитела к ВИЧ; стадия может длиться несколько лет;
- стадия вторичных заболеваний, осложнений ВИЧ-инфекции. Выделяют 4 группы вторичных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС (абсцессы, менингиты, энцефалиты и др.), легких (пневмонии, вызываемые бактериями и простейшими), пищеварительного тракта (диарея, уменьшение массы тела и др.) и возникновением опухолей (саркома Капоши и др.);
- терминальная стадия: развиваются кахексия (резкое уменьшение массы тела), адинамия, деменция (слабоумие) и другие явления при снижении всех иммунологических показателей.

Считают, что только терминальную стадию можно относить к собственно СПИДу, все предыдущие следует трактовать как ВИЧ-инфекцию.

Летальность при СПИДе достигает 100 %.

Иммунитет. Иммунитет носит гуморальный и клеточный характер. Роль антител недостаточно выяснена.

Лабораторная диагностика. Вирусологическая и серологическая диагностика сводится к определению в жидкостях и тканях организма (сыворотка крови, лимфоциты, макрофаги, сперма, слюна, содержимое влагалища и др.) вируса или его антигенов, а также антител к ВИЧ в сыворотке крови. Вирус выделяют в культуре клеток лимфоцитов, что довольно трудно в обычных условиях. Антитела к ВИЧ определяют в основном с помощью ИФА, подтверждая положительные результаты, используя метод иммуноблоттинга (см. главу 9).

Лечение. Лечение неэффективно. Некоторые результаты дает применение азидотимидина, подавляющего репликацию вируса в клетке.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Основные меры борьбы сводятся к пресечению возможностей инфицирования при половых контактах (механические способы защиты), борьбе с проституцией, наркоманией и гомосексуализмом; исключению условий передачи ВИЧ при медицинских манипуляциях (одноразовые шприцы, иглы, системы для переливания крови, проверка доноров и препаратов крови на ВИЧ и т. д.); санитарно-просветительной работе. С целью ограничения распространения ВИЧ-инфекции Минздравом РФ утверждены соответствующие правила медицинского освидетельствования на выявление заражения вирусом иммунодефицита человека, регламентирующие комплекс профилактических мероприятий по борьбе с этой чрезвычайно опасной болезнью.

12.2.2. Вирусы гепатитов B, D, C и G

12.2.2.1. Вирус гепатита B

Вирусный гепатит — системное заболевание, вызываемое вирусом гепатита В, характеризующееся преимущественным поражением печени.

Вирусы гепатита В у человека впервые описаны как частицы Дейна в 1970 г., которые он наблюдал под электронным микроскопом в сыворотке больных гепатитом. Вместе с вирусами гепатитов лесных сурков и белок, пекинских уток относится к сем. Hepadnaviridae, роду Orthohaepadnavirus.

Морфология и антигенная структура. Вирионы гепатита В имеют вид сферических образований диаметром 40—45 нм (см. рис. 2.9). Сердцевина вируса состоит из антигена HbcAg, инфекционного антигена — HBeAg, особого фермента РНК-зависимой ДНК-полимеразы и генома, представленного своеобразной кольцевой двухспиральной ДНК. Сердцевина окружена оболочкой, содержащей поверхностный антиген HBsAg (австралийский антиген), гликопротеидной природы. HBc- и HBe-антигены представляют собой один и тот же полипептид.

Культивирование. Вирус гепатита В с трудом размножается в культуре клеток, что препятствует его накоплению и изучению. Единственное животное, восприимчивое к вирусу, — шимпанзе.

Резистентность. Вирусы чувствительны к эфиру и детергентам, устойчивы к высокой температуре, особенно если находятся в сыворотке крови: в течение нескольких минут выдерживают кипячение. Вирус не инактивируется при УФ-облучении плазмы, хранении при −20 °С, повторном замораживании и оттаивании.

Эпидемиология. Гепатит В является одной из распространенных тяжелых болезней; им болеют сотни миллионов людей. Основной механизм передачи инфекции — парентеральный. Заражение происходит при хирургических операциях, взятии и переливании крови, инъекциях и других манипуляциях, сопровождающихся нарушениями целостности слизистых покровов. Вирус гепатита В может передаваться от матери ребенку во время беременности и родов, а также половым путем, в основе которого лежит парентеральный путь передачи.

Патогенез и клиническая картина. Вирусы проникают в кровь парентерально, с кровью переносятся в печень и размножаются в клетках печени — гепатоцитах. Инкубационный период отличается продолжительностью до 3—6 мес.

В зависимости от типа взаимодействия вирусов с клетками печени (пролиферативный или интегративный), силы иммунного ответа, дозы вируса развиваются различные формы болезни: тяжелый гепатит с высокой летальностью и переходом в хроническую форму; длительное носительство; первичный рак печени.

Иммунитет. Инфекционный процесс сопровождается развитием иммунитета, выработкой антител ко всем трем антигенам. Хронические формы гепатита В обусловлены иммунодефицитным состоянием; при острых формах иммунодефицит носит преходящий характер.

Свыше 5 % случаев гепатита В заканчивается носительством HBs-антигена, являющегося основным показателем перенесенной хронической инфекции и носительства. Число носителей в мире, по данным ВОЗ, достигает 300 млн.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит кровь больного, в которой определяются антигены

вируса и антитела против них — анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe классов IgM и IgG. Для этого применяют серологические реакции: ИФА, РИА, РНГА. В будущем важное место займет метод ДНК-гибридизации, позволяющий определять ДНК вируса в крови и клетках печени.

Лечение. Современный метод лечения сводится к применению иммуномодуляторов, в частности интерферона-реаферона, полученного методом генетической инженерии.

Профилактика. Неспецифическая профилактика основана на предупреждении парентерального заражения при инъекциях, переливаниях крови, операциях, выявлении носителей и отстранении их от донорства, использовании медицинских инструментов одноразового пользования.

Для специфической профилактики разработана и применяется рекомбинантная вакцина из HBs-антигена, полученная методом генетической инженерии (см. главу 6).

12.2.2.2. Вирус гепатита D

В 1977 г. открыт особый дефектный вирус, получивший первоначальное название дельта-антиген, в настоящее время расшифрован как односпиральный РНК-вирус, названный вирусом гепатита D. Дефектом его является отсутствие собственной оболочки, поэтому для проявления патогенного действия он должен использовать оболочку вируса гепатита B. Вирус гепатита D может вызывать поражение печени лишь у людей, уже инфицированных вирусом гепатита B.

Иммунитет к гепатиту B защищает от заражения вирусом гепатита D: иммунизация против гепатита B эффективна и против гепатита D.

12.2.2.3. Вирус гепатитов C и G

Гепатит C вызывается вирусом, отличающимся от вируса гепатита B. Относится к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus, РНК-содержащий вирус, сложно устроенный. Чувствителен к эфиру, УФ-лучам, детергентам. Возбудитель передается парентерально, как и вирус гепатита B. Наиболее часто заболевают лица после повторных переливаний крови. В половине случаев процесс переходит в хроническое заболевание с возможным развитием цирроза или первичного рака печени. Лечение — интерферон и рибавирин. Неспецифическая профилактика гепатита C такая же, как и при гепатите B. Специфическая профилактика не разработана. Вирус гепатита G относится к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus; мало изучен.

12.2.3. Арбовирусы

Арбовирусы (от англ. arthropod borne viruses — вирусы, передаваемые членистоногими) — многочисленная экологическая группа вирусов, циркулирующих в природных очагах между восприимчивыми позвоночными животными и кровососущими членистоногими.

Таксономия. Арбовирусы не являются единой таксономической группой, а включают представителей из разных семейств. Наибольшее число арбовирусов относится к семействам Togaviridae (более 30 представителей), Flaviviridae (около 60), Bunyaviridae (около 200), Reoviridae (60), Rhabdoviridae (около 50). В настоящее время известно около 450 арбовирусов, число которых постоянно растет за счет открытия новых представителей. Около 100 из них способны вызывать заболевания у людей. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы клещевого энцефалита, японского энцефалита, омской геморрагической лихорадки, крымской геморрагической лихорадки, желтой лихорадки, лихорадки денге, москитной (флеботомной) лихорадки.

Морфология, химический состав, антигенная структура. В зависимости от таксономического положения арбовирусы могут иметь сферическую (см. рис. 2.10) или реже пулевидную (рабдовирусы) форму; размер вирусов от 40 до 100 нм. Состоят из РНК и белкового капсида, окруженного наружной липопротеидной оболочкой, на поверхности которой имеются шипики, образованные гликопротеидами. Вирусы имеют группоспецифические антигены, связанные с нуклеокапсидом, и видоспецифические антигены гликопротеидной природы. К настоящему времени известно около 70 антигенных групп арбовирусов. Большая часть арбовирусов обладает гемагглютинирующими свойствами.

Культивирование. Арбовирусы культивируют в организме новорожденных белых мышей, в культурах клеток (первичных и перевиваемых), иногда в куриных эмбрионах. У мышей-сосунков при заражении в мозг развивается острая инфекция с поражением ЦНС, которая заканчивается параличами конечностей и гибелью животных. Цитопатический эффект наблюдается только в некоторых культурах клеток.

Резистентность. Арбовирусы чувствительны к эфиру и другим жирорастворителям, формалину, низким значениям pH, УФ-облучению, инактивируются при 56—60 °С в течение 30 мин. Длительно сохраняются в замороженном и лиофилизированном состоянии.

Эпидемиология. Арбовирусы широко распространены на земном шаре, ареал обычно ограничен зоной обитания переносчиков. Резервуаром арбовирусов в природе являются теплокровные

и холоднокровные животные, особенно птицы, грызуны и летучие мыши. Основной механизм передачи — кровяной трансмиссивный (через укус инфицированного переносчика — кровососущего членистоногого). Специфическими переносчиками арбовирусов являются комары, клещи, москиты, мокрецы. Некоторые виды членистоногих способны к длительному пожизненному хранению возбудителя и передаче его потомству, т. е. выполняют роль природного резервуара арбовирусов. При некоторых условиях арбовирусы могут передаваться через кровососущих членистоногих от человека к человеку. Сезонность заболеваний связана с периодом активности переносчика.

В ряде случаев возможны другие механизмы и пути передачи этих вирусов — аэрогенный, алиментарный (через инфицированные пищевые продукты), контактный (при попадании крови больных на поврежденную кожу). В лабораторных условиях заражение может произойти в результате вдыхания вирусного аэрозоля при высокой концентрации вирусов в воздухе, поэтому работа с арбовирусами должна проводиться с соблюдением специального защитного режима. Арбовирусы могут вызывать эпидемические вспышки и спорадические случаи заболевания.

Патогенез и клиническая картина. После укуса кровососущим членистоногим возбудитель с током крови заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его первичная репродукция, затем он попадает в кровь (вирусемия). Далее вирусы могут поражать клетки центральной нервной системы, кровеносные капилляры кожи, слизистых оболочек, а также внутренние органы и ткани (печень, селезенку, почки и др.). В патогенезе арбовирусных инфекций значительную роль играют иммунологические реакции с развитием реакции ГЗТ.

Клиническая картина арбовирусных инфекций характеризуется многообразием симптомов и форм проявления — от тяжелейших случаев с летальным исходом до бессимптомных форм. Выделяют три группы синдромов:

- системные лихорадки, иногда с сыпью и поражением суставов, протекающие доброкачественно;
- геморрагические лихорадки;
- энцефалиты, характеризующиеся тяжелым течением и высокой летальностью.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется стойкий гуморальный типоспецифический иммунитет.

Лабораторная диагностика. В связи с высокой опасностью лабораторного заражения арбовирусами аэрогенным путем работа с ними может проводиться только в специально оборудованных лабораториях. Материалом для исследования служат кровь, спин-

номозговая жидкость, в летальных случаях — материал из всех органов. Для диагностики некоторых арбовирусных инфекций разработаны экспресс-методы — РИФ, ИФА, РИА, РНГА, применяемые для обнаружения вирусного антигена. Универсальным методом выделения арбовирусов является заражение новорожденных (1—3-дневных) мышей в мозг. При некоторых арбовирусных инфекциях (лихорадка денге) используют культуры клеток. Выделенный вирус идентифицируют с помощью РСК, РТГА и РН. Эти же реакции применяют для серодиагностики арбовирусных инфекций.

Специфическая профилактика и лечение. Для создания активного иммунитета против ряда арбовирусных инфекций используют инактивированные формалином вакцины. Единственным исключением является живая вакцина против желтой лихорадки. Вакцинация проводится по эпидемическим показаниям лицам, проживающим в эндемических очагах или направляемых на временные работы в такие очаги, а также работающим с арбовирусами. Для экстренной профилактики и лечения применяют гомологичные и гетерологичные специфические иммуноглобулины. Для лечения некоторых арбовирусных инфекций используют также препараты рибавирина, интерферона и др.

12.2.3.1. Вирус клещевого энцефалита

Впервые выделен в 1937 г. на Дальнем Востоке группой отечественных вирусологов во главе с А. А. Зильбером. Вирус относится к семейству Flaviviridae, роду Flavivirus (от лат. flavus — желтый), является типичным арбовирусом умеренного пояса, ареал которого занимает обширное пространство тайги и лесов от Атлантического до Тихого океана. Переносчиками и долговременными хранителями вируса являются иксодовые клещи. Для клещевого энцефалита характерна весенне-летняя сезонность. Человек заражается при укусе инфицированными клещами или употреблении зараженного сырого молока, чаще всего козьего.

Инкубационный период длится 7—12 дней. Различают 3 клинические формы клещевого энцефалита: лихорадочную, менингеальную и очаговую. Очаговая форма протекает тяжело, с поражением ЦНС, сопровождается стойкими параличами мышц шеи и верхних конечностей, летальность доходит до 30%. Для специфической профилактики применяют инактивированную культуральную сорбированную жидкую вакцину. В первые дни болезни эффективно введение специфического иммуноглобулина.

12.2.3.2. Вирус японского энцефалита

Вирус впервые выделен в 1933 г. Н. Хаяши. Природные очаги вируса находятся на территории ряда стран Юго-Восточной Азии, встречаются на юге Приморского края. Переносчики вируса — комары. Клиническая картина варьирует от общелихорадочного синдрома до тяжелой формы энцефалита. Летальность может достигать 40 %. Для иммунизации используется высокоочищенная инактивированная мозговая вакцина.

12.2.3.3. Вирус омской геморрагической лихорадки

Вирус выделен в 1947 г. М. П. Чумаковым. По антигенным и биологическим свойствам близок к вирусу клещевого энцефалита. Природные очаги вируса находятся на территории Западной Сибири, в поддержании их участвуют позвоночные животные, преимущественно ондатры, и клещи. Заражение людей происходит трансмиссивным путем или при прямом контакте с инфицированными животными. Заболевание характеризуется поражением капилляров, нервной системы и надпочечников, сопровождается кровотечениями, особенно носовыми. Болезнь обычно протекает доброкачественно. Активная иммунизация не проводится. Для лечения и экстренной профилактики используют специфический гетерологичный иммуноглобулин.

12.2.3.4. Вирус крымской геморрагической лихорадки

Вирус впервые выделен в 1945 г. М. П. Чумаковым. Природные очаги вируса находятся на территории России (Астраханская, Ростовская области, Краснодарский и Ставропольский края) и ряда стран Европы и Азии. Переносчиками являются иксодовые клещи. Механизм передачи трансмиссивный, однако возможно заражение через поврежденные кожные покровы при контакте с кровью больного человека. Заболевание характеризуется лихорадочным состоянием, интоксикацией и множественными кровоизлияниями (геморрагиями) во внутренние органы. Во время эпидемических вспышек летальность может достигать 50%. Разработана инактивированная мозговая вакцина. Для лечения используют рибовирин, интерферон, специфический иммуноглобулин.

12.2.3.5. Вирус желтой лихорадки

Вирус открыт в 1901 г. на Кубе У. Ридом. Существуют два эпидемических типа очагов желтой лихорадки — джунглевые и городские. В природных очагах желтой лихорадки в джунглях, находящихся на территории тропической Африки и Южной Америки, вирус циркулирует главным образом между обезьянами и комарами. Главную опасность представляет городская желтая лихорадка, при которой резервуаром инфекции являются больные люди. Болезнь передается от человека к человеку через укус комара, при этом возникают тяжелые эпидемические ситуации. Желтая лихорадка является единственной карантинной арбовирусной инфекцией. Заболевание сопровождается лихорадочным состоянием, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек. Летальность составляет 40—50 %. Всем лицам, выезжающим в регионы, неблагополучные по желтой лихорадке, прививают живую вакцину (штамм 17Д, культивирование на куриных эмбрионах). Вакцина создает многолетний иммунитет.

12.2.3.6. Вирус лихорадки денге

Вирус выделен в 1944 г. А. Сэбиным. Известны 4 антигенных варианта вируса, которые широко циркулируют в тропическом и субтропическом поясе во многих странах. Существует два эпидемических типа очагов лихорадки денге: джунглевые и городские. Первые поддерживаются циркуляцией вируса между обезьянами и комарами, вторые — между человеком и комаром-переносчиком. Лихорадка денге относится к числу наиболее массовых арбовирусных инфекций. Заболевание характеризуется лихорадкой, суставными и мышечными болями, иногда сыпью, в тяжелых случаях — геморрагическим синдромом; летальность высокая. Иммунитет типоспецифический. Вакцины для массового применения не разработаны.

12.2.3.7. Вирус москитной лихорадки

Вирус выделен в 1955 г. А. Сэбиным. Инфекция распространена в Европе, Азии и Африке в зонах обитания переносчика вируса — москитов. Вспышки москитной лихорадки отмечались в Закавказье, Средней Азии, Крыму и Молдове. Вирус экологически связан с песчанками, но в населенных пунктах может передаваться москитами от человека человеку. Болезнь характеризуется лихорадкой, сильными глазными и головными болями, конъюнктивитом. Течение благоприятное. Вакцины не разработаны.

12.3. Возбудители протозойных кровяных инфекций

12.3.1. Возбудители малярии

Малярия — антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая несколькими видами простейших рода Plasmodium, передающаяся комарами (Anopheles), сопровождающаяся лихорадкой, анемией, увеличением печени и селезенки.

Возбудители малярии относятся к Protozoa, типу Apicomplexa, классу Sporozoa и видам Pl. vivax, Pl. malariae, Pl. falciparum, Pl. ovale.

Жизненный цикл плазмодиев проходит в организме комара (окончательном хозяине) и организме человека (промежуточном хозяине). В организме комара происходит половое размножение, или спорогония (образование мелких клеток — спорозоитов), а в организме человека осуществляется бесполое размножение — шизогония или, точнее, мерогония, при которой образуются мелкие клетки — мерозоиты. После укуса спорозоиты из слюнных желез комара попадают в кровь, затем проникают в печень, в клетках которой совершается первый этап мерогонии — тканевая мерогония (шизогония). В клетках печени спорозоит переходит в стадию тканевого шизонта, после развития которого наступает деление (меруляция), завершающееся образованием тканевых мерозоитов, поступающих в кровь. Мерозоиты проникают в эритроциты, в которых совершается несколько циклов эритроцитарной мерогонии (шизогонии). При этом мерозоиты превращаются в растущие формы паразита (трофозоиты) в эритроците: кольцевидный, юный, взрослый трофозоит. Последний делится и превращается в шизонт. Из делящихся шизонтов образуются мерозоиты, внедряющиеся в другие эритроциты; этот процесс повторяется многократно. В эритроцитах мерозоиты дают начало как бесполым формам трофозоита (агамонтам), так и половым формам (гамонтам). Продолжительность цикла развития у Pl. vivax, Pl. falciparum, Pl. ovale составляет 48 ч, у Pl. malariae — 72 ч. При укусе половые формы возбудителя попадают вместе с кровью больного человека в желудок самок комаров. В комаре гамонты приступают к гаметогонии. Половые формы созревают и оплодотворяются, образуя зиготу, превращающуюся в удлиненную, подвижную форму — оокинету. Оокинета проникает через стенку желудка и превращается в ооцисту, в которой завершается спорогония с образованием до 10 тыс. спорозоитов. Спорозоиты затем попадают через гемолимфу в слюнные железы комара.

Характеристика возбудителей. Pl. vivax открыт в 1890 г. В. Грасси и Р. Фелетти. Является возбудителем трехдневной малярии. В эритроците при окраске мазка из крови по Романовскому—

Гимзе имеет форму кольца правильной формы: крупная вакуоль в центре, окаймленная голубой цитоплазмой с рубиново-красным ядром (кольцевидный трофозоит). Иногда в одном эритроците встречается 2—3 кольца. Полувзрослый трофозоит имеет в эритроците форму амебы с псевдоподиями. На некоторых стадиях развития в пораженном эритроците выявляется кирпично-красная зернистость. В стадии деления паразита образуется 12—24 мерозоита.

Pl. malariae открыт в 1880 г. А. Лавераном. Является возбудителем четырехдневной малярии. Полувзрослый трофозоит внутри эритроцита отличается от форм Pl. vivax, так как имеет лентовидную форму и паразит делится на 6—12 мерозоитов, располагающихся упорядоченно вокруг пигмента, обычно в виде розетки.

Pl. falciparum открыт в 1897 г. У. Уэлчем. Является возбудителем тропической малярии. Характерно наличие юных форм паразита в виде мелких колец в эритроците, часто по 2—3 в одном эритроците, а также появление в периферической крови половых клеток в виде полулуний.

Pl. ovale открыт в 1922 г. Ж. Стивенсеном. Является возбудителем трехдневной малярии. Паразит в стадии кольца в эритроците имеет более крупное ядро, чем в кольце Pl. vivax. Некоторые эритроциты имеют овальную форму. В эритроците выявляется зернистость. Паразит делится на 6—12 мерозоитов.

Эпидемиология. Малярией болеют сотни миллионов человек, живущих в странах тропического климата, что определяет важность проблемы завоза малярии в нашу страну. Источник инфекции — инвазированный человек; переносчик — самка комара рода Anopheles. Основной механизм передачи — трансмиссивный, через укус инвазированной самки комара.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период при различных формах малярии колеблется от недели до года и более. Малярии свойственно приступообразное течение: озноб с сильной головной болью сменяется подъемом температуры тела до 39—40 °С и выше, после чего происходит быстрое снижение температуры тела с обильным потоотделением и выраженной слабостью.

Иммунитет. При заболевании формируется нестойкий видоспецифический нестерильный иммунитет. Возможны повторные заболевания.

Микробиологическая диагностика. Основана на приготовлении мазков из крови, окраске их по Романовскому—Гимзе, микроскопии и обнаружении различных форм возбудителя; применяют РНГА, ИФА, ДНК-гибридизацию для обнаружения ДНК паразитов в крови.

Лечение и профилактика. Противомалярийные препараты ока-

зывают различное действие на бесполые, половые стадии плазмодиев. К основным противомалярийным препаратам относят хинин, хлорохин, акрихин, примахин, хиноцид, бигумаль, хлоридин и др.

Профилактические мероприятия направлены на источник возбудителя (лечение больных малярией и носителей) и уничтожение переносчиков возбудителя — комаров. Разрабатываются методы вакцинации на основе антигенов, полученных методом генетической инженерии (см. главу 6).

12.3.2. Возбудители лейшманиозов

Лейшманиозы — трансмиссивные заболевания человека или животных, вызываемые лейшманиями и передающиеся москитами; характеризуются поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз) или кожи и слизистых оболочек (кожный лейшманиоз).

Возбудители лейшманиозов L. tropica, L. braziliensis, L. donovani относятся к Protozoa, типу Sarcomastigophora, подтипу Mastigophora — жгутиконосцы.

Лейшмании имеют два цикла развития: лейшманиальный (безжгутиковый) и лептомонадный (жгутиковый). Лейшманиальный цикл происходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, лимфатических узлах и макрофагах инфицированных людей и животных. Паразиты округлой формы (2—5 мкм), без жгутиков, при окраске мазков по Романовскому—Гимзе цитоплазма имеет серовато-голубой цвет, а ядро — красновато-фиолетовый.

В лептомонадном цикле паразиты развиваются в кишечнике москита. Они имеют жгутик и способны к передвижению. Возбудитель имеет удлиненную веретенообразную форму, длина его 10—20 мкм, поперечник — около 5 мкм. Протоплазма содержит ядро, цитоплазму, блефаропласт и зерна волютина. Жгутик отходит от заостренного конца. В качестве питательных сред для культивирования (при 22 °С) используют среду NNN (агаризированную среду) и др. Лейшмании растут также на хорион-аллантоисной оболочке куриного эмбриона и в культурах тканей.

К лабораторному заражению лейшманиями восприимчивы белые мыши, собаки, хомяки, суслики и обезьяны.

Эпидемиология. Основными источниками возбудителей висцерального лейшманиоза являются инфицированные собаки, а кожного лейшманиоза — суслики, песчанки и другие грызуны. Переносчиками возбудителей являются москиты рода Phlebotomus. Механизм передачи возбудителей — трансмиссивный, через укус москитов.

Патогенез и клиническая картина. Различают две формы возбудителей кожного лейшманиоза: L. tropica minor — возбудитель антропонозного кожного лейшманиоза (городского типа) и L. tropica major — возбудитель зоонозного кожного лейшманиоза (сельского типа). При антропонозном кожном лейшманиозе инкубационный период составляет несколько месяцев. На месте укуса москита появляется бугорок, который увеличивается и через 3—4 мес изъязвляется. Язвы чаще располагаются на лице и верхних конечностях. Источниками возбудителя являются больной человек и собаки.

При зоонозном кожном лейшманиозе инкубационный период составляет 2—4 нед. Заболевание характеризуется более острым течением. Язвы чаще локализуются на нижних конечностях. Резервуаром лейшманий являются песчанки, суслики, ежи. Заболевание распространено в Средней Азии, Средиземноморье и Закавказье. L. braziliensis вызывает кожно-слизистый лейшманиоз, характеризующийся гранулематозным и язвенным поражением кожи носа и слизистых оболочек полости рта и гортани. Эта форма встречается преимущественно в Южной Америке.

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар, или черная болезнь) вызывается L. donovani и встречается в странах тропического и субтропического климата. Инкубационный период составляет 6—8 мес. У больных увеличиваются печень и селезенка, поражаются костный мозг и пищеварительный тракт.

Иммунитет. У переболевших остается стойкий пожизненный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В исследуемом материале (мазки из бугорков, содержимого язв, окрашенных по Романовскому—Гимзе) обнаруживают мелкие овальной формы лейшмании. Делают также посевы на соответствующие питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Лечение и профилактика. Для лечения висцерального лейшманиоза применяют препараты сурьмы (солюсурмин, неостибозан и др.) и ароматические диамидины (стильбамидин, пентамидин). В случае кожного лейшманиоза применяют акрихин, препараты сулемы, амфотерицин В, мономицин и др.

С целью профилактики лейшманиозов уничтожают больных собак, проводят борьбу с грызунами и москитами. Осуществляют прививки живой культурой L. tropica major.

12.3.3. Возбудители трипаносомозов

Для человека патогенны Tripanosoma gambiense и Tripanosoma rhodesiense, вызывающие африканский трипаносомоз (сонную болезнь), и Tripanosoma cruzi — возбудитель американского три-

паносомоза (болезнь Шагаса). Таксономическое положение на уровне высших таксонов такое же, как и у лейшманий. Трипаносомозы имеют продолговатое узкое тело со жгутиком и ундулирующей мембраной.

Переносчиком африканского трипаносомоза являются мухи цеце, а болезни Шагаса — триатомовые клопы. В нашей стране могут выявляться только завозные случаи трипаносомозов.

Глава 13

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ

13.1. Возбудители бактериальных инфекций наружных покровов

13.1.1. Возбудитель сибирской язвы

Сибирская язва (anthrax) — зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая Bacillus anthracis, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, поражением кожи и лимфатической системы.

Возбудитель сибирской язвы B. anthracis выделен Р. Кохом в 1876 г.

Таксономия, морфология, культивирование. Возбудитель относится к отделу Firmicutes. Это крупная, грамположительная, неподвижная палочковидная бактерия длиной 6—10 мкм, имеет центральную спору (рис.13.1); в организме человека и животного, а также на специальных питательных средах образует капсулу.

Бациллы сибирской язвы хорошо растут на основных питательных средах; на МПА вырастают шероховатые колонии R-формы, края которых под малым увеличением микроскопа сравнивают с головой медузы или гривой льва.

Антигенная структура и факторы патогенности. Возбудитель имеет капсульный протеиновый и соматический полисахаридный родовой антигены; продуцирует экзотоксин, представляющий собой белковый комплекс из нескольких компонентов (летального, вызывающего отек, и протективного).

Резистентность. В живом организме возбудитель существует в вегетативной форме, в окружающей среде образует устойчивую спору. Вегетативные формы малоустойчивы: погибают при 60 °С в течение 15 мин, при кипячении — через минуту. Споры высокорезистентны: сухой жар убивает их при температуре 140 °С в течение 2—3 ч; в автоклаве при температуре 121 °С они гиб-

нут через 15—20 мин. Споры десятилетиями сохраняются в почве.

Восприимчивость животных. К возбудителю сибирской язвы восприимчивы крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды, свиньи, дикие животные.

Эпидемиология. Сибирская язва распространена повсеместно. Восприимчивость людей является всеобщей, но больной человек незаразен для окружающих: как и при других зоонозах, он представляется биологическим тупиком для этой инфекции. Уровень заболеваемости среди людей зависит от распространения эпидемий среди животных (эпизоотий), особенно среди домашних животных. Источник инфекции — больные животные. Длительная сохраняемость возбудителя в почве служит причиной эндемичных заболеваний сибирской язвой среди животных. Пути передачи инфекции различные: контактно-бытовой (при уходе за животными, снятии шкуры, приготовлении изделий из кожи и шерсти больных животных), аэрогенный (при вдыхании пыли, содержащей микробы), пищевой (употребление недостаточно термически обработанного мяса больных животных) и трансмиссивный (при кровососании слепнями, мухами, жигалками).

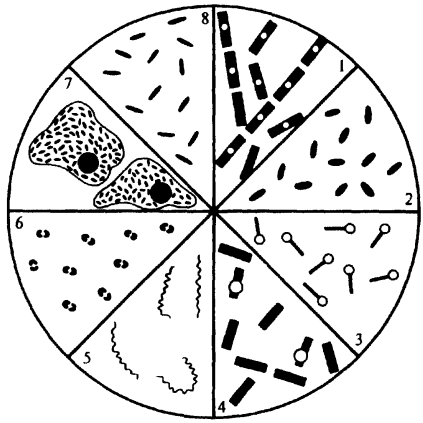


Рис.13.1. Бактерии — возбудители инфекции наружных покровов.

1 — возбудители сибирской язвы; 2 — возбудители сапа; 3 — клостридии столбняка; 4 — клостридии газовой гангрены; 5 — бледная трепонема; 6 — гонококк; 7 — возбудители трахомы; 8 — возбудители венерической гранулемы.

Патогенез. Входными воротами для возбудителя являются кожа, реже слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта. Основным патогенетическим фактором служит экзотоксин, компоненты которого вызывают отек, некроз тканей и другие повреждения.

Клиническая картина. Различают кожную, легочную, кишечную формы сибирской язвы, которые могут осложняться сепсисом. Инкубационный период в среднем равен 2—3 дням. При кожной форме на месте внедрения возбудителя развивается сибиреязвенный карбункул — очаг геморрагически-некротического воспаления глубоких слоев кожи с образованием буро-черной корки (anthrax — уголь). При кишечной и легочной форме развиваются интоксикация, геморрагические поражения кишечника и легких. Летальность высокая.

Иммунитет. В результате перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет. Однако возможны рецидивы.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат содержимое карбункула, мокрота, испражнения, кровь. Проводят бактериоскопию мазков, делают посевы на питательные среды, заражают лабораторных животных (биопроба). Для обнаружения антигена в исследуемом материале используют РИФ и реакцию преципитации Асколи с диагностической преципитирующей сибиреязвенной сывороткой. Применяют аллергическую внутрикожную пробу с антраксином — аллергеном из сибиреязвенных бацилл.

Лечение. Назначают антибиотики: пенициллины, тетрациклины, левомицетин, рифампицин.

Профилактика. Неспецифическая профилактика основывается на комплексе ветеринарно-санитарных мероприятий: выявляют и ликвидируют очаги инфекции. Специфическая профилактика заключается в применении живой сибиреязвенной вакцины СТИ, предложенной Н. Н. Гинсбургом и А. Л. Тамариным. Вакцина представляет собой споровую культуру бескапсульного варианта сибиреязвенных бацилл. Вакцина применяется по эпидемическим показаниям; прививают работников животноводства в населенных пунктах, неблагополучных по сибирской язве.

13.1.2. Возбудитель сапа

Сап (malleus) — зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая Pseudomonas mallei, характеризующаяся септикопиемией, поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Заболевания среди людей в настоящее время встречаются редко.

Возбудитель сапа открыт в 1882 г. Ф. Леффлером и Х. Шютцем. Представляет собой полиморфную, палочковидную грамотрицательную бактерию (см. рис. 13.1), не образующую спор и капсул. Культивируется на обычных питательных средах. В окружающей среде быстро погибает, в выделениях больных животных, воде и почве сохраняется до месяца.

Основным источником инфекции являются больные домашние животные — лошади, мулы, ослы, верблюды. Заболевание у них протекает с образованием гноящихся язв на слизистой оболочке носа. Выделения из носа содержат возбудителей. Заражение человека происходит при попадании выделений больных животных на кожу и слизистые оболочки полости рта или носа. Заражение человека от больного человека маловероятно. Патогенез сапа изучен недостаточно. Клинические проявления — образование узелков на месте внедрения возбудителя и в других органах с последующим образованием язв.

Восприимчивость людей к сапу высокая. Иммунитет не изучен. Микробиологический диагноз ставится на основании бактериоскопического исследования отделяемого из носа, содержимого гнойных очагов, крови. Применяют серодиагностику: РСК, РА, ставят кожно-аллергическую пробу с маллеином — фильтратом убитой культуры.

Лечение проводят сульфаниламидными препаратами в сочетании с антибиотиками. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика включает тщательное соблюдение правил индивидуальной защиты при уходе за больными или подозрительными на заболевание животными, ветеринарно-санитарный надзор с целью выявления больных животных.

13.1.3. Возбудитель столбняка

Столбняк (tetanus) — тяжелая раневая инфекция, вызываемая Clostridium tetani, характеризующаяся поражением нервной системы, приступами тонических и клонических судорог. Возбудитель столбняка открыт в 1884 г. Э. Николайером и С. Китазато.

Морфология и культивирование. Столбнячная палочка — строгий анаэроб, грамположительна, ее размеры 0,5—1,7×2—18 мкм (см. рис.13.1); перитрих, образует терминально расположенную круглую спору, продуцирует сильный экзотоксин при выращивании на жидких питательных средах. На плотных питательных средах формирует прозрачные или слегка сероватые колонии с шероховатой поверхностью; не расщепляет углеводов, обладает слабыми протеолитическими свойствами.

Антигенная структура. По Н-антигену C. tetani делят на 10 сероваров. О-Антиген является общим для всех представителей вида. Все серовары продуцируют однородный токсин, нейтрализующийся иммунной сывороткой против токсина любого серовара.

Факторы патогенности. Основным фактором патогенности является экзотоксин. Столбнячный токсин представляет собой белок с молекулярной массой около 150 кД. Состоит из тетанолизина и тетаноспазмина, оказывающих гемолитическое и спастическое действие. К столбнячному токсину чувствительны человек, мыши, морские свинки, кролики и другие животные.

Резистентность и экология. C. tetani распространен повсеместно. Являясь нормальным обитателем кишечника человека и животных, он попадает в почву, где в виде спор может сохраняться годами, десятилетиями. Столбнячная палочка весьма устойчива к дезинфектантам. При кипячении споры погибают через 50—60 мин.

Эпидемиология. Столбняк распространен повсеместно, вызывая спорадическую заболеваемость с высокой летальностью. За-

ражение происходит при проникновении возбудителя в организм через дефекты кожи и слизистых оболочек при ранениях (боевых, производственных, бытовых), ожогах, отморожениях, через операционные раны. При инфицировании пуповины возможно развитие столбняка у новорожденных. Больной столбняком не заразен для окружающих.

Патогенез. Главным патогенетическим фактором является столбнячный токсин, который распространяется с места размножения возбудителя (в ране) по кровеносным и лимфатическим сосудам, нервным стволам, вызывая поражение нервной системы. Поражаются нервные окончания синапсов, секретирующие медиаторы (ацетилхолин и другие вещества), нарушается проведение импульсов по нервным волокнам. При столбняке поражается не только нервная система: в патологический процесс вовлекаются практически все системы организма.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 6—14 дней. У больных наблюдаются спазм жевательных мышц, затрудненное глотание, напряжение мышц затылка, спины (туловище принимает дугообразное положение — опистотонус), судороги мышц всего тела, повышенная чувствительность к различным раздражителям. Заболевание протекает при повышенной температуре тела и ясном сознании.

Иммунитет. После перенесенной болезни иммунитет не вырабатывается. От матери, вакцинированной против столбняка, новорожденным передается непродолжительный пассивный антитоксический иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Микробиологические исследования лишь подтверждают клинический диагноз. Для бактериологического исследования берут материал из раны и воспалительных очагов, а также кровь, в культурах выявляют столбнячный токсин, проводя опыт на мышах, у которых развивается характерная клиническая картина. Обнаружение столбнячного токсина при наличии грамположительных палочек с круглыми терминальными спорами позволяет сделать заключение, что в исследуемом материале присутствует C. tetani.

Лечение. Применяют противостолбнячную антитоксическую сыворотку или противостолбнячный иммуноглобулин человека.

Профилактика. При обширных травмах необходимо обратиться к врачу. Проводят хирургическую обработку раны. Надежным способом защиты от столбняка является специфическая профилактика, которая состоит в проведении плановой профилактической и экстренной иммунизации. Экстренная активная иммунизация осуществляется у привитых детей и взрослых при травмах, ожогах и отморожениях, укусах животных, внебольничных абортах введением 0,5 мл столбнячного анатоксина; непривитым вводят 1 мл столбнячного анатоксина и 250 МЕ человеческого

иммуноглобулина. При отсутствии последнего вводят после предварительной внутрикожной пробы противостолбнячную гетерологичную сыворотку в дозе 3000 МЕ.

Для создания искусственного активного иммунитета в плановом порядке применяют адсорбированный столбнячный анатоксин в составе вакцин АКДС и АДС или секстанатоксина.

13.1.4. Возбудители анаэробной инфекции

Анаэробная инфекция — инфекционное заболевание, вызываемое анаэробами, характеризующееся общей интоксикацией, некрозом тканей, их распадом. Обычно под анаэробной инфекцией понимают раневую инфекцию, однако анаэробы могут поражать любые органы и ткани.

Анаэробная инфекция вызывается облигатными анаэробами, разделяющимися на 2 группы: бактерии, образующие споры (клостридии), и бактерии, не образующие спор, или так называемые неклостридиальные анаэробы. Раневая инфекция, вызванная бактериями рода Clostridium (C. perfringens, C. novyi, C. ramosum и др.), называется газовой гангреной.

Морфология и культивирование. Возбудители газовой гангрены — палочковидные грамположительные бактерии (отдел Firmicutes), образующие овальные споры, в диаметре превышающие поперечник вегетативной части (см. рис.13.1). В пораженных тканях клостридии газовой гангрены формируют капсулу. Культивируются на жидких и плотных питательных средах в анаэробных условиях.

Факторы патогенности. Продуцируют экзотоксины, специфические для каждого вида, воздействующие на ЦНС; выделяют ферменты (коллагеназу, гиалуронидазу, дезоксирибонуклеазу), разрушающие соединительную ткань, а также гемолизин, разрушающий эритроциты.

Резистентность и экология. Вегетативные формы клостридий чувствительны к кислороду, солнечному свету, высокой температуре, кислотам, дезинфицирующим средствам. Споры в противоположность вегетативным формам устойчивы к высоким температурам, кислотам и другим физическим и химическим факторам.

Возбудители газовой гангрены, являясь нормальными обитателями кишечника животных и человека, с фекалиями попадают в почву, где споры длительное время сохраняются. В некоторых почвах клостридии могут размножаться.

Восприимчивость животных. К заражению возбудителями газовой гангрены чувствительны кролики, морские свинки, мыши.

Эпидемиология. Газовая гангрена в связи с широкой распространенностью возбудителя встречается довольно часто, особен-

но при массовых ранениях и травмах (войны, катастрофы) и несвоевременной хирургической обработке ран.

Патогенез и клиническая картина. Газовая гангрена развивается в результате попадания возбудителей в рану, особенно при наличии в ране некротизированных тканей, снижении резистентности организма. Образуемые вегетативными формами клостридий токсины и ферменты приводят к повреждению здоровых тканей и тяжелой общей интоксикации организма. Инкубационный период короткий — 1—3 дня, клиническая картина разнообразна и сводится к отеку, газообразованию в ране, нагноению с интоксикацией. Течение болезни усугубляют сопутствующие микроорганизмы (стафилококки, протеи, кишечная палочка, бактероиды и др.).

Иммунитет. Перенесенная инфекция не создает иммунитета. Ведущая роль в защите от токсина принадлежит антитоксическому иммунитету.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследований (кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое, кровь) микроскопируют; проводят бактериологическое исследование в анаэробных условиях; идентифицируют токсин с помощью РН на мышах с диагностическими антитоксическими сыворотками.

Лечение хирургическое: иссечение всех омертвевших тканей. После операции назначают антибиотики широкого спектра действия, противогангренозную антитоксическую сыворотку.

Профилактика. Правильная хирургическая обработка ран, соблюдение асептики и антисептики при операциях.

Для активной иммунизации применяют анатоксины против газовой гангрены в составе секстанатоксина; прививки проводят по специальным показаниям (военнослужащие, землекопы и др.).

13.1.4.1. Неспорообразующие анаэробы

Неспорообразующие анаэробы (неклостридиальные) — это грамотрицательные (бактероиды, фузобактерии, вейллонеллы) и грамположительные (актиномицеты, пептококки, пептострептококки), палочковидные и кокковидные бактерии с разнообразными биологическими свойствами. Составляют обширную группу облигатных анаэробов, состоящую из различных таксономических категорий.

Культивируются в строгих анаэробных условиях (обычно в атмосфере из смеси N_2, CO_2 и H_2). Неспорообразующие анаэробы отличаются полиморфизмом, обладают различной степенью ферментативной активности. Антигенные свойства у отдельных видов изучены недостаточно. Факторами патогенности являются

капсулы, ферменты, липополисахарид у грамотрицательных бактерий.

Возбудители быстро погибают в аэробных условиях. На воздействие физических и химических факторов реагируют так же, как и не образующие спор бактерии. Чувствительность к антибиотикам индивидуальная. Грамотрицательные анаэробы (например, наиболее типичный представитель Bacteroides fragilis) нечувствительны к аминогликозидам (гентамицину, канамицину), чувствительны к метронидазолу (трихополу), клиндамицину и некоторым другим антибиотикам широкого спектра действия.

Неспорообразующие анаэробы (бактероиды, фузобактерии, порфиромонады, превотеллы и др.) являются составной частью нормальной микрофлоры человека. Особенно обильно населены ими слизистые оболочки ротовой полости, толстой кишки и половых органов у женщин.

Эпидемиология инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробами, не изучена. Заболевания чаще вызываются собственными, эндогенными бактериями, главным образом при снижении резистентности организма хозяина.

Неспорообразующие анаэробы вызывают самые разнообразные гнойно-воспалительные процессы: в челюстно-лицевой области, легких, печени, поражают мочеполовую систему, опорно-двигательный аппарат, вызывают аппендицит, перитонит, сепсис. Обычно это смешанные инфекции, вызываемые ассоциациями анаэробов с аэробами.

Иммунитет не изучен.

Для **микробиологической диагностики** используют гной или пораженную ткань, кровь; проводят бактериоскопию и бактериологическое исследование; для обнаружения анаэробов применяют газожидкостную хроматографию, ИФА и др. Обязательна антибиотикограмма.

Лечение часто хирургическое в сочетании с антибактериальными препаратами: метронидазолом, клиндамицином, цефалоспориновыми антибиотиками. Могут применяться левомицетин, эритромицин.

Специфическая профилактика отсутствует.

13.1.5. Возбудитель сифилиса

Сифилис — инфекционное венерическое заболевание, вызываемое Treponema pallidum, характеризующееся поражением кожи, внутренних органов, костей, нервной системы. Различают приобретенный и врожденный сифилис.

Таксономия. Возбудитель сифилиса — бледная трепонема (Treponema pallidum) — открыт в 1905 г. Ф. Шаудинном и Э. Гоф-

фманом; относится к семейству Spirochaetaceae, отделу Gracilicutes.

Морфология и тинкториальные свойства. Название «бледная» трепонема получила из-за низкой способности к окраске. Существуют другие патогенные трепонемы: T. pertenue — возбудитель фрамбезии, T. carateum — возбудитель пинты, T. bejel — возбудитель беджеля. Указанные возбудители и вызываемые ими болезни чаще встречаются в регионах с жарким и влажным климатом. Бледная трепонема — тонкая бактерия спиралевидной формы (см. рис. 13.1), длиной от 4 до 14 мкм, с равномерными мелкими завитками; наряду со спиралевидной может иметь другие формы — в виде цист, гранул, L-форм; окрашивается по Романовскому—Гимзе в характерный слабо-розовый цвет.

Культивирование. Бледная трепонема — облигатный анаэроб, с трудом растущий на специальных питательных средах. Культивируемая на питательных средах трепонема — культуральная спирохета — отличается от патогенной меньшей вирулентностью, однако их антигены сходны, что используется при серодиагностике сифилиса.

Антигенная структура. Бледная трепонема характеризуется антигенными связями с другими трепонемами, а также липоидами тканей животных и человека. Установлено несколько антигенов у возбудителя, один из которых — липоидный антиген — идентичен липоидному экстракту бычьего сердца.

Резистентность. В окружающей среде бледная трепонема слабоустойчива; при 55 °С гибнет в течение 15 мин, чувствительна к высыханию, свету, солям ртути, висмуту, мышьяку, пенициллину. На предметах домашнего обихода сохраняет заразительность до момента высыхания; хорошо сохраняется в ткани трупа.

Восприимчивость животных. Экспериментально патологический процесс можно вызвать в яичке и на коже кроликов, в коже у человекообразных обезьян.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек. Заражение происходит преимущественно половым путем, редко — через предметы домашнего обихода (стаканы, зубные щетки, папиросы и др.), загрязненные отделяемым от больного; возможно заражение через поцелуи, молоко кормящей матери (бытовой сифилис), не исключены случаи заражения при переливании крови от доноров, больных сифилисом.

Патогенез и клиническая картина. Возбудитель сифилиса проникает в организм через кожу или слизистую оболочку, распространяется по органам и тканям, вызывая их поражение. Инкубационный период длится в среднем 3—4 нед. После инкубационного периода сифилис протекает циклически в виде первичного, вторичного и третичного периодов. В месте внедрения возбудителя (на половых органах, губе и т.д.) появляется первич-

ное поражение — твердый шанкр — резко отграниченное уплотнение с язвой на поверхности. Вторичный период сифилиса длится 3—4 года, характеризуется сыпью, нарушением общего состояния организма. Третичный период характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей, нервной системы: появляются образования, склонные к распаду, изъязвлению.

Иммунитет. Врожденного иммунитета к сифилису не существует. При сифилисе развивается нестерильный иммунитет; после излечения иммунитет не сохраняется, поэтому возможны повторные заболевания.

Микробиологическая диагностика. Для обнаружения бледной трепонемы в отделяемом твердого шанкра применяют микроскопию в темном поле. К концу первичного и во вторичном периоде становятся положительными сергологические реакции Вассермана, осадочные реакции Кана, цитохолевая и другие пробы, выявляющие антитела к бледной трепонеме. При массовых обследованиях применяют отборочную реакцию, или микрореакцию на стекле, с каплей крови или сыворотки и специальным антигеном. В исследовательских лабораториях используют также реакцию иммобилизации трепонем и другие современные методы.

Лечение. Наиболее эффективными антимикробными средствами являются антибиотики пенициллинового ряда. Применяют также препараты висмута, йода и др.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует. Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении правил гигиены, а также в проведении комплекса санитарно-гигиенических мероприятий общественного характера: учет больных сифилисом, госпитализация всех больных заразными формами, привлечение к обследованию всех членов семьи заболевшего, систематическое обследование групп риска, воспитание населения и т. д.

13.1.6. Возбудитель гонореи

Гонорея — инфекционное венерическое заболевание, вызываемое Neisseria gonorrhoeae, характеризующееся гнойным воспалением слизистых оболочек органов мочеполовой системы.

Возбудитель гонореи — гонококк, открытый А. Нейссером в 1879 г., относится к семейству Neisseriaceae, отделу Gracilicutes; вызывает также острое гнойное воспаление слизистой оболочки глаза — бленнорею.

Морфология и культивирование. Гонококк — грамотрицательный диплококк бобовидной формы (см. рис. 13.1), неподвижен, спор не имеет, капсулы не образует. В гнойном отделяемом ти-

пично расположение гонококков внутри лейкоцитов (незавершенный фагоцитоз).

Гонококк — аэроб, выращивается на питательных средах, содержащих сыворотку, кровь или асцитическую жидкость. Оптимальные условия для культивирования — температура 37 °С и повышенная концентрация углекислого газа. Гонококк обладает слабой сахаролитической активностью.

Антигенная структура и факторы патогенности. Антигенная структура изучена мало. Фактором патогенности является токсическая субстанция клеточной стенки — липополисахарид.

Резистентность. Гонококк отличается высокой чувствительностью к высушиванию, дезинфицирующим средствам, температуре (при 56 °С погибает через 5 мин); чувствителен к бензилпенициллину, эритромицину, тетрациклину, доксициклину, цефалоспоринам, бисептолу.

Эпидемиология. Гонококк является абсолютным паразитом человека. Ни один вид животных в естественных и экспериментальных условиях не восприимчив к гонококку. Единственным источником инфекции является больной человек. Основной путь передачи возбудителя — половой, при бленнорее заражение происходит через инфицированные родовые пути матери. Возможно, хотя и редко, бытовое заражение через инфицированные предметы домашнего обихода — общие с больным постель, белье, мочалку, полотенце и др.

Патогенез и клиническая картина. Гонококки, попадая в организм, прикрепляются к эпителию мочевых путей и слизистых оболочек половых путей и проникают внутрь клеток. Размножаются на слизистых оболочках, освобождают после гибели эндотоксин, вызывают воспалительный процесс с обильной миграцией лейкоцитов. Гонококки фагоцитируются лейкоцитами, интенсивно размножаются в них и не перевариваются.

Заболевание после инкубационного периода (2—4 дня) проявляется истечением гноя из мочеиспускательного канала, сопровождаемым болями при мочеиспускании.

Иммунитет. Перенесенное заболевание не оставляет после себя иммунитета, предохраняющего от повторного заражения.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики — бактериоскопия препаратов гнойного отделяемого, окрашенных по Граму и метиленовым синим. При отсутствии результатов бактериоскопии используют бактериологический метод.

Лечение — применение антибиотиков и химиопрепаратов. При хронической гонорее вводят убитую гонококковую вакцину с целью иммунотерапии.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует. Основным профилактическим средством является презерватив, предохраняющий от заражения как мужчину, так и женщину.

Борьба с гонореей заключается в выявлении и лечении лиц, являющихся источником инфекции. Законом предусматривается наказание за уклонение от лечения и заведомое заражение других лиц.

13.1.7. Условно-патогенные микроорганизмы — возбудители гнойно-воспалительных болезней

Граница между патогенными и непатогенными микроорганизмами четко не обозначена. Помимо микроорганизмов, которые практически всегда при минимальных инфицирующих дозах вызывают у человека инфекционное заболевание, и микроорганизмов, которые даже при больших инфицирующих дозах не вызывают болезни человека, существует множество микроорганизмов, занимающих промежуточное положение. Их нередко высевают при обследовании совершенно здорового человека, не предъявляющего никаких жалоб, и эти же микроорганизмы могут вызывать тяжелейшее заболевание человека нередко со смертельным исходом. Такие микроорганизмы называют условно-патогенными, или микробами-оппортунистами (от англ. to take opportunity — воспользоваться благоприятной возможностью). Сам термин «условно-патогенные микроорганизмы» носит весьма условный характер. Например, обычная кишечная палочка, являющаяся спутником человека от рождения до смерти, когда-то считавшаяся непатогенным микроорганизмом, попав в чужую экологическую нишу, на фоне снижения резистентности организма может вызывать гнойные отиты, пневмонии, перитониты, абсцессы мягких тканей и даже сепсис (нередко со смертельным исходом).

Многими учеными делались попытки провести четкие грани между патогенными, условно-патогенными, или микробами-оппортунистами, и непатогенными микроорганизмами, но эти грани настолько размыты и настолько важную роль играет состояние макроорганизма в возникновении инфекции, что на уровне современных знаний это вряд ли возможно.

В настоящее время в мировой литературе появился термин «клиническая микробиология», под которым подразумевают тот раздел микробиологии, который изучает инфекционные процессы, вызванные условно-патогенными микроорганизмами в неинфекционных стационарах. Возбудителями таких гнойно-воспалительных заболеваний человека могут быть представители нормальной микрофлоры человеческого тела и микроорганизмы, обитающие в окружающей среде, обладающие слабой патогенностью для человека: все стафилококки, многие стрептококки, некоторые нейссерии, эшерихии, клебсиеллы, протей, энте-

робактеры, цитобактеры, псевдомонады, бактероиды, грибы и др. Эти слабопатогенные микроорганизмы могут вызвать гнойно-воспалительные заболевания в тех случаях, когда их концентрация очень велика, а естественная сопротивляемость макроорганизма резко снижена. Люди со сниженной резистентностью называются иммунокомпромиссными хозяевами (от англ. immune compromised host). Это состояние может быть вызвано длительным заболеванием (хронические пневмония, пиелонефрит и др.), обширным хирургическим вмешательством, онкологическими болезнями, врожденными иммунодефицитами и т. п. Во многих случаях оппортунистические инфекции можно считать «ятрогенными болезнями» (болезни, вызванные врачом), поскольку неправильные действия врача могут спровоцировать болезнь. Необоснованное назначение гормональных препаратов, антибиотиков может вызывать иммунодепрессивное состояние, не говоря о тех случаях, когда врач вынужден угнетать иммуногенез для предотвращения отторжения трансплантата (например, пересадка почки) или в других случаях.

Большое количество иммунокомпромиссных хозяев находится в различных стационарах (хирургические отделения, ожоговые центры, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения недоношенных детей и т.п.). Поэтому оппортунистические инфекции обычно носят характер госпитальных инфекций. Обычно уровень заболеваемости госпитальными инфекциями колеблется от 5 до 500 на 10 000 госпитализированных. Поэтому оппортунистические инфекции представляют собой серьезную проблему современной клинической медицины во всем мире.

Распространению госпитальных инфекций немало способствуют антисанитарные условия пребывания больных в стационарах, погрешности медицинских работников в асептике и антисептике. Часто медицинский инструментарий и аппаратура не подвергаются достаточной дезинфекции и стерилизации, иногда условно-патогенные бактерии можно обнаружить даже на перевязочном и шовном материале, в готовых лекарственных формах.

В некоторых случаях условно-патогенные микроорганизмы контаминируют (заселяют) больничную аппаратуру, служащую для обследования и лечения больных, или аптечные приборы, используемые для приготовления лекарственных форм. Например, контаминация псевдомонадами дистиллятора приводит к тому, что дистиллированная вода, которую используют для приготовления многих лекарственных средств для больных, содержит P. aeruginosa и вместе с лекарственным средством попадает в организм больного.

Диагностика оппортунистических инфекций связана с многими трудностями из-за многообразия локализации воспалительных процессов и, следовательно, симптоматики заболеваний. Кроме того, обнаружение в гное или мокроте стафилококка не является доказательством того, что стафилококк вызвал это заболевание, так как стафилококк (как и большинство других условно-патогенных микроорганизмов) является представителем нормальной микрофлоры человеческого тела. Для доказательства этиологической значимости выделенных микроорганизмов-оппортунистов необходимы количественные исследования, доказывающие высокую концентрацию данного микроорганизма в исследуемом субстрате. Другим доказательством этиологической значимости выделенной культуры может служить положительная сероконверсия: нарастание титров антител к данному микроорганизму при наблюдении за больным в течение 2—3 нед. Однократное исследование титра антител не может служить доказательством этиологической значимости, так как диагностические титры неизвестны из-за их вариабельности у разных людей. Обычно титры антител к представителям нормальной микрофлоры человека очень низкие и не служат целям диагностики.

Большинство клинических микробиологических лабораторий и лабораторий санитарно-эпидемиологических станций мало используют технику анаэробных посевов, поэтому редко обнаруживают в исследуемом материале облигатных анаэробных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний. Одни из наиболее распространенных нормальных обитателей кишечника человека бактерии рода Bacteroides нередко в сочетании с другими микробами-оппортунистами вызывают локальные абсцессы брюшной полости, полости малого таза, челюстно-лицевой области и др.

Условно-патогенные бактерии могут быть обнаружены не только в патологическом материале, взятом от больного, но и в смывах с предметов окружающей среды: халатов, рук персонала больницы или аптеки, инструментов, посуды, лабораторной аппаратуры, перевязочного и шовного материала, готовых лекарственных форм. Смывы производят стерильным тампоном, смоченным стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, с последующим посевом на среды накопления, дифференциально-диагностические и элективные среды. Выделенные чистые культуры идентифицируют до вида. По требованию лечащих врачей-эпидемиологов лаборатория проводит дополнительные исследования по определению чувствительности выделенных бактерий к антибиотикам (антибиотикограмма) или фагам, бактериоцинам и другим маркерам для расшифровки эпидемиологической ситуации в стационаре.

13.1.7.1. Кокки

В эту группу входят патогенные и условно-патогенные для человека круглые формы бактерий. Среди них есть строгие анаэробы (пептококки, пептострептококки, вейлонеллы), факультативные анаэробы и аэробы (стафилококки, стрептококки, нейссерии). Все они могут вызывать у человека гнойно-воспалительные заболевания, различающиеся по локализации и тяжести.

Стафилококки. Отдел Firmicutes, семейство Micrococcaceae, род Staphylococcus. В род Staphylococcus по классификации Байрд—Паркер входят 3 вида: S. aureus, S. epidermidis и S. saprophyticus. Предложенные недавно другие классификации включают большее количество видов стафилококков, но они используются пока только в научных исследованиях.

Все виды стафилококков представляют собой округлые клетки диаметром 0,5—1 мкм. В мазке располагаются обычно несимметричными гроздьями («гроздья винограда»), но встречаются одиночные клетки, пары клеток. Грамположительны. Спор не образуют, жгутиков не имеют. У некоторых штаммов можно обнаружить капсулу. Могут образовывать L-формы. Клеточная стенка содержит большое количество пептидогликана, связанных с ним тейхоевых кислот, протеин А.

Стафилококки хорошо растут на простых средах (pH 7,0—7,5); факультативные анаэробы. На плотных средах образуют гладкие круглые выпуклые колонии с различным пигментом. Пигмент не имеет таксономического значения. Могут расти на агаре с высоким содержанием (8—10 %) NaCl. Продуцируют сахаролитические и протеолитические ферменты. Стафилококки вырабатывают гемолизины, фибринолизин, фосфатазу, β-лактамазу, бактериоцинины, энтеротоксины, коагулазу, ДНК-азу, лейкоцидины, лецитовителлазу и др.

Стафилококки очень пластичны: быстро вырабатывают устойчивость к антибактериальным препаратам. Существенную роль в этом играют плазмиды, передающиеся с помощью трансдуцирующих фагов от одной клетки к другой. R-плазмиды детерминируют устойчивость к одному или нескольким антибиотикам, в том числе и за счет экстрацеллюлярной продукции β-лактамазы — фермента, разрушающего пенициллин, разрывающего его β-лактамное кольцо.

Антигенная структура стафилококков сложная и вариабельная. Известно около 30 антигенов, представляющих собой белки, полисахариды, тейхоевые кислоты. Протеин А обладает свойством прочно связываться с Fc-фрагментом любой молекулы IgG. При этом Fab-фрагмент молекулы иммуноглобулина остается свободным и может соединяться со специфическим антигеном. В связи с этим свойством протеин А нашел применение в диагности-

ческих методах (коагглютинация). Большинство внеклеточных веществ, продуцируемых стафилококками, также обладает антигенной активностью.

Чувствительность к бактериофагам (фаготип) является стабильной генетической характеристикой, базирующейся на поверхностных рецепторах. Многие штаммы стафилококков являются лизогенными. Из α-токсина (экзотоксин) можно приготовить анатоксин.

При микробиологической диагностике отнесение культуры к роду стафилококков основывается на типичной морфологии и окраске клеток, их взаимном расположении и анаэробной ферментации глюкозы. Для видовой идентификации используют в основном 3—4 теста: продукцию плазмокоагулазы, лецитовителлазы, анаэробную ферментацию маннита и глюкозы. В сомнительных случаях проводят тесты на наличие ДНК-азы, α-токсина.

Возбудителем стафилококковых инфекций чаще бывает S. aureus, несколько реже — S. epidermidis, очень редко — S. saprophyticus. Стафилококки являются представителями нормальной микрофлоры человеческого тела, поэтому микробиологическая диагностика стафилококковых инфекций не может ограничиться выделением и идентификацией возбудителей; необходимы количественные методы исследования, т. е. определение числа микроорганизмов в пробе.

Лечение стафилококковых инфекций обычно проводят антибиотиками и сульфаниламидными препаратами. В последние годы от больных часто выделяют стафилококки, резистентные к большинству химиотерапевтических препаратов. В таких случаях для лечения используют антитоксическую противостафилококковую плазму или иммуноглобулин, полученные из крови доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином. Для активной иммунизации (плановых хирургических больных, беременных женщин) может быть использован адсорбированный стафилококковый анатоксин.

Стрептококки. Отдел Firmicutes, семейство Streptococcaceae, род Streptococcus. В род Streptococcus входят более 20 видов, среди которых есть представители нормальной микрофлоры человеческого тела и возбудители тяжелых инфекционных эпидемических заболеваний человека.

Стрептококки — мелкие (меньше 1 мкм) шаровидные клетки, располагающиеся цепочками или попарно, грамположительны, спор не образуют, неподвижны. Большинство штаммов стрептококков образуют капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты. Клеточная стенка содержит белки (М-, Т- и R-антигены), углеводы (группоспецифические) и пептидогликаны. Легко переходят в L-формы.

Растут на средах, обогащенных углеводами, кровью, сыворот-

кой, асцитической жидкостью. На плотных средах обычно формируют мелкие серые колонии. На жидких средах для стрептококков характерен придонный рост. Стрептококки — факультативные анаэробы. На кровяном агаре вызывают α-гемолиз (зеленящий) и β-гемолиз (полный). Погибают при пастеризации при 56 °С в течение 30 мин.

Генетический обмен возможен за счет трансформации и трансдукции, но не конъюгации. Устойчивость к антибиотикам вырабатывается медленно.

На основе полисахаридного антигена — «субстанция С» (по Лэнсфильд) — стрептококки делятся на серогруппы (А, В, С... S). Стрептококки группы А на поверхности клетки имеют белковый антиген М, который тесно связан с вирулентностью (препятствует фагоцитозу). Этот белок определяет типовую специфичность стрептококков.

Стрептококки группы А вырабатывают более 20 внеклеточных веществ, обладающих антигенной активностью. Наибольшее значение в патогенезе стрептококковых инфекций имеют:

- ▲ стрептокиназа (фибринолизин) — протеолитический фермент, расщепляющий фибрин и другие белки;
- ▲ ДНК-аза — фермент, деполимеризующий ДНК. Смесь ДНК-азы и фибринолизина способна разжижать экссудаты, лизировать венозные тромбы, поэтому может быть использована для удаления гноя и некротизированных тканей из раны;
- ▲ гиалуронидаза — фермент агрессии, разрушающий гиалуроновую кислоту, входящую в состав соединительной ткани («фактор проницаемости»);
- ▲ эритрогенин — токсин, продуцируемый β-гемолитическими стрептококками группы А, способными вызывать скарлатину. Выделяется только лизогенными культурами.

Стандартизованный разведенный эритрогенин используют при постановке внутрикожной пробы (проба Дика) для выявления чувствительности к этому токсину (восприимчивость к скарлатине).

Пневмококки — Streptococcus pneumoniae — грамположительные диплококки, обычно ланцетовидные или располагающиеся в виде цепочек, имеющие полисахаридную капсулу, которая позволяет легко «типировать» их специфическими антисыворотками. Пневмококки неподвижны, спор не образуют; факультативные анаэробы. При культивировании на искусственных питательных средах теряют капсулу, переходят из S- в R-форму. Хорошо растут на кровяных и сывороточных средах. Высоковирулентны для белых мышей (сепсис). По капсульному антигену пневмококки делятся на 85 сероваров.

Иммунитет к пневмококковой инфекции является типоспе-

цифическим. Пневмококки чувствительны ко многим антибактериальным препаратам, включая пенициллины.

Нейссерии. Отдел Gracilicutes, семейство Niesseriaceae, род Niesseria. Наиболее патогенные для человека виды нейссерий (N. gonorrhoeae и N. meningitidis) описаны в главах, посвященных инфекциям, передающимся контактным (гонорея) и респираторным (менингококковый менингит) путями.

13.1.8. Возбудитель трахомы

Трахома (от греч. trachys — неровный, шероховатый) — хроническое инфекционное заболевание глаз, вызываемое Chlamydia trachomatis, характеризующееся поражением роговицы и конъюнктивы с образованием фолликулов (трахоматозных зерен), изъязвление которых приводит к рубцеванию.

Возбудитель трахомы — C. trachomatis, открытый в 1907 г. С.Провацеком и Л.Хальберштедтером, относится к семейству Chlamydiaceae, отделу Gracilicutes.

Морфология и культивирование. Возбудитель трахомы — грамотрицательная мелкая бактерия (см. рис. 13.1); внутриклеточный облигатный паразит. Размножаясь в клетках эпителия роговицы глаза, образует включения — тельца Провацека, окрашивающиеся по Романовскому—Гимзе в фиолетово-синий цвет с красными зернышками.

Культивируется в куриных эмбрионах, культурах клеток конъюнктивы глаза.

Антигенные свойства. Возбудитель трахомы имеет родоспецифический, видо- и вариантоспецифический антигены (серовары), обозначаемые как C. trachomatis A, B, Ba, C.

Возбудитель относительно нестоек, инактивируется при действии физических и химических факторов.

Эпидемиология. Трахома известна давно; заболевание распространено повсеместно, имеются эндемические очаги; в настоящее время заболевание носит спорадический характер. Болеют только люди. Источник инфекции — больные и носители. Заражение происходит контактно-бытовым (прямым или косвенным) путем — через руки, предметы обихода (полотенца, одежду и др.).

Патогенез и клиническая картина. Заболевание связано с повреждающим действием хламидий на эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы с последующим распространением процесса на лежащие более глубоко ткани.

Инкубационный период составляет 7—14 дней. Поражаются обычно оба глаза. В начале заболевания могут появляться ощущение инородного тела и чувство жжения в глазах. Возможно и острое начало: светобоязнь, слизисто-гнойное отделяемое. Раз-

виваются конъюнктивит и кератоконъюнктивит, сопровождающиеся изъязвлением и рубцеванием, что может привести к образованию бельма и слепоте.

Микробиологическая диагностика. Возбудитель обнаруживается в цитоплазме клеток эпителия конъюнктивы в форме включений — телец Хальберштедтера—Провацека. Выделяют возбудители из соскобов конъюнктивы путем заражения куриного эмбриона. Используют РИФ для обнаружения возбудителя в соскобах конъюнктивы или антител в сыворотке больного.

Лечение и профилактика. Наиболее эффективны тетрациклины в виде мазей, рифампицин и сульфаниламиды. Специфическая профилактика отсутствует. Неспецифическая профилактика заключается в проведении просветительной работы, контроле за соблюдением гигиенических требований в семейных очагах.

13.1.9. Возбудители урогенитального хламидиоза и венерической лимфогранулемы

13.1.9.1. Урогенитальный хламидиоз

Урогенитальный хламидиоз — широко распространенное заболевание мочеполового тракта, вызываемое определенными сероварами.

Таксономия. Бактерии, относящиеся к отделу Gracilicutes, роду Chlamydia.

Культуральные и биохимические свойства возбудителей урогенитального хламидиоза те же, что и возбудителей других хламидиозов (трахома, орнитоз и др.).

Антигенные свойства. Возбудители урогенитального хламидиоза по антигенным свойствам принадлежат сероварам C. trachomatis, обозначаемым от D до K включительно.

Эпидемиология. Антропонозная инфекция. Источник — больные люди, главным образом женщины, с малосимптомным течением болезни. Механизм заражения — контактный. Передача инфекции происходит половым путем, но возможен и контактно-бытовой путь (при купании в бассейне хламидии проникают в конъюнктиву). Хламидии могут инфицировать плод во время беременности больной матери.

Патогенез. Хламидии проникают через слизистые оболочки урогенитального тракта, а также через конъюнктиву. Возбудители вызывают воспаление уретры, шейки матки, придатков, предстательной железы, конъюнктивы.

Клиническая картина. Длительность инкубационного периода 7—14 дней. Появляются выделения, зуд, гиперемия слизистых оболочек. Заболевание часто переходит в хроническую форму.

Иммунитет после выздоровления не формируется.

Микробиологическая диагностика. Методы исследования: культуральный (на культуре клеток), серологический (ИФА, РПГА, РСК с парными сыворотками). Наиболее часто применяют РИФ и ИФА для обнаружения хламидийного антигена в отделяемом из слизистых оболочек.

При конъюнктивите применяют микроскопию соскоба конъюнктивы для выявления внутриклеточных включений — телец Провацека—Хальберштедтера.

Лечение. Антибиотики широкого спектра действия.

Профилактика неспецифическая.

13.1.9.2. Венерическая лимфогранулема

Венерическая лимфогранулема (ВЛГ) — заболевание половых органов и регионарных лимфатических узлов, вызываемое C. trachomatis сероваров L1 и L2, т.е. возбудитель ВЛГ отличается от других хламидий только по антигенным свойствам.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек. Заражение происходит преимущественно половым путем, реже через предметы обихода. Встречается в странах с жарким и влажным климатом, отличается высокой контагиозностью.

Патогенез и клиническая картина. Входные ворота — слизистая оболочка половых органов. Инкубационный период — до 30 дней. На половых органах появляются папулы, язвочки. Увеличиваются регионарные лимфатические узлы.

Иммунитет после заболевания стойкий. Микробиологическая диагностика: используют бактериологический и серологический методы.

Лечение — антибиотики.

Профилактика неспецифическая.

13.2. Возбудители вирусных инфекций наружных покровов

13.2.1. Вирус бешенства

Бешенство (синонимы: rabies, lyssa, hydrophobia — водобоязнь) — особо опасная инфекционная болезнь человека и теплокровных животных, передающаяся при контакте с инфицированным животным (укус, ослюнение микроповреждений), характеризующаяся поражением ЦНС и смертельным исходом.

Вирусная этиология бешенства доказана в 1903 г. П. Ремленже.

Таксономия. Возбудитель бешенства — РНК-содержащий вирус, относится к семейству Rhabdoviridae (от греч. rhabdos — прут), роду Lyssavirus.

Морфология и химический состав. Вирионы пулевидной формы (см. рис. 2.10), размером 170×70 нм, состоят из сердцевины, окруженной липопротеидной оболочкой с шипиками гликопротеидной природы. РНК — однонитчатая, минус-нитевая.

Культивирование. Вирус бешенства культивируют в мозговой ткани белых мышей, сирийских хомячков, кроликов, крыс, морских свинок, овец и др. У зараженных животных развиваются параличи конечностей, затем они погибают. Вирус бешенства может быть адаптирован к первичным и перевиваемым культурам клеток и куриным эмбрионам. В цитоплазме пораженных вирусом клеток головного мозга животных или культур ткани образуются специфические включения, впервые описанные В. Бабешем (1892) и А. Негри (1903) и поэтому названные тельцами Бабеша—Негри. Включения сферической или овальной формы, величиной от 0,5 до 20 мкм, хорошо окрашиваются кислыми красителями, содержат вирусный антиген, имеют диагностическое значение.

Антигенная структура. В составе вируса бешенства обнаружены сердцевинные и поверхностные антигены. Гликопротеидный антиген (белок шипиков) обладает выраженными иммуногенными свойствами. Существуют два вируса бешенства, идентичных по антигенным свойствам: дикий, циркулирующий среди животных, патогенный для человека, названный уличным вирусом, и фиксированный вирус (virus fixe), полученный Л. Пастером в лабораторных условиях путем длительных пассажей уличного вируса через мозг кроликов. В связи с утратой последним вирулентности для человека Л. Пастер использовал этот вирус в качестве антирабической вакцины.

Резистентность. Вирус бешенства малоустойчив в окружающей среде: быстро погибает под действием солнечных и УФ-лучей, дезинфицирующих средств (фенол, хлорамин, формалин), чувствителен к жирорастворителям и щелочным растворам. Длительно сохраняется при низкой температуре (−20 °С).

Эпидемиология. Бешенство известно с древних времен. Это типичная зоонозная инфекция, которая широко распространена на земном шаре. Все теплокровные животные могут болеть бешенством. Однако в силу особенностей механизма передачи (через укус) циркуляцию вируса в природе обеспечивают дикие и домашние плотоядные животные, главным образом собаки, волки, лисицы, енотовидные собаки, шакалы, кошки. Природные очаги бешенства имеются повсеместно. Человек является случайным звеном в эпидемическом процессе и не принимает участия в циркуляции вируса в природе.

Вирус бешенства накапливается и выделяется через слюнные железы животного во время болезни и в последние дни инкубационного периода. Механизм передачи возбудителя — прямой контактный, в основном при укусах, в меньшей степени при обильном ослюнении кожи, имеющей царапины и ссадины. Роль больного человека как источника инфекции минимальна, хотя слюна его и содержит вирус бешенства. Имеются лишь единичные случаи заражения человека человеком.

Патогенез и клиническая картина. Вирус бешенства обладает выраженными нейротропными свойствами. Из места внедрения вирусы поступают в ЦНС по периферическим нервным волокнам, размножаются в ней, а затем распространяются центробежно, поражая всю нервную систему, в том числе нервные узлы некоторых железистых органов, особенно слюнных желез. В последних вирусы размножаются и выделяются со слюной в окружающую среду.

Инкубационный период при бешенстве у человека варьирует от 7 дней до 1 года и более в зависимости от локализации и характера повреждения, а также вирулентности штамма. Наиболее короткая инкубация наблюдается при обширных укусах головы.

В клинической картине бешенства у человека различают следующие периоды: предвестников (продромальный), возбуждения и параличей. Заболевание начинается с появления чувства страха, беспокойства, раздражительности, бессонницы, общего недомогания, воспалительной реакции на месте укуса. Во второй период болезни резко повышается рефлекторная возбудимость, появляются гидрофобия (водобоязнь), спазматические сокращения мышц глотки и дыхательной мускулатуры, затрудняющие дыхание; усиливается слюноотделение, больные возбуждены, иногда агрессивны. Через несколько дней возникают параличи мышц конечностей, лица, дыхательной мускулатуры. Продолжительность заболевания 3—7 дней. Летальность 100 %.

Иммунитет. Естественно приобретенный иммунитет не изучен, так как обычно заболевание заканчивается смертью. Искусственно приобретенный иммунитет возникает после проведения вакцинации людям, укушенным бешеными животными. Он обусловлен выработкой антител, сохраняющихся в течение года, образованием интерферона, а также клеточными факторами иммунитета.

Лабораторная диагностика. Лабораторные исследования проводят посмертно. В качестве исследуемого материала используют кусочки головного и спинного мозга, подчелюстные слюнные железы согласно правилам, предусмотренным для работы с особо опасным инфекционным материалом.

Экспресс-диагностика основана на обнаружении специфичес-

кого антигена с помощью РИФ и ИФА и телец Бабеша—Негри. Выделяют вирус с помощью биопробы на белых мышах.

Специфическая профилактика и лечение. Вакцины против бешенства были разработаны и предложены Л.Пастером. Вакцины, полученные из мозга зараженных животных — кроликов, овец, могут вызывать осложнения, поэтому их используют редко. В нашей стране применяют антирабическую культуральную концентрированную вакцину, полученную из штамма Внуково-32 (происходит от фиксированного вируса Пастера), инактивированную УФ- или гамма-лучами.

Лечебно-профилактической вакцинации подвергают лиц, укушенных или ослюненных больными или подозрительными на бешенство животными. Прививки необходимо начинать как можно раньше после укуса. В тяжелых случаях применяют комбинированное введение антирабического иммуноглобулина и вакцины. Разрабатываются генно-инженерные антирабические вакцины. Лечение симптоматическое.

13.2.2. Вирус простого герпеса

Простой герпес — одна из самых распространенных вирусных инфекций человека, характеризующаяся лихорадочным состоянием и пузырьковыми высыпаниями, которые чаще всего локализуются на коже и слизистых оболочках. Важными особенностями герпетической инфекции являются пожизненное носительство вируса и частые рецидивы болезни.

Вирусная природа простого герпеса установлена в 1912 г. У. Грютером.

Таксономия, морфология, химический состав. Возбудитель простого герпеса — ДНК-содержащий вирус, относится к семейству Herpesviridae, роду Simplexvirus. По морфологии и химическому составу не отличается от вирусов ветряной оспы и опоясывающего герпеса (см. рис. 2.10 в разделе 11.2.7).

Культивирование. Вирус простого герпеса (ВПГ) культивируют в куриных эмбрионах, культурах клеток и организме лабораторных животных. На хорионаллантоисной оболочке куриных эмбрионов вирус образует мелкие белые плотные узелки-бляшки; в зараженных культурах — вызывает цитопатический эффект: образование гигантских многоядерных клеток с внутриядерными включениями.

Антигенная структура. Вирус содержит ряд антигенов, связанных как с внутренними белками, так и с гликопротеидами наружной оболочки. Последние являются основными иммуногенами, индуцирующими выработку антител и клеточный иммунитет. Существует два серотипа вируса: ВПГ типа 1 и ВПГ типа 2.

Резистентность. Вирус может выживать на поверхности предметов при комнатной температуре в течение нескольких часов, чувствителен к УФ-лучам, обычным дезинфицирующим средствам, жирорастворителям, термолабилен.

Восприимчивость животных. Вирус простого герпеса патогенен для многих животных, у которых вызывает энцефалит при введении возбудителя в мозг или местный воспалительный процесс при заражении в глаз. В естественных условиях животные не болеют.

Эпидемиология. Простой герпес — одна из самых распространенных инфекций, которая поражает различные возрастные группы людей, чаще в осенне-зимний период. Отмечаются спорадические случаи заболевания, иногда небольшие вспышки в семьях, детских коллективах, больницах. Эпидемий не наблюдается.

Источником инфекции являются больные и носители. Основной механизм передачи — контактный, аэрогенный. Заражение происходит при попадании вирусов на поврежденные кожные покровы или слизистые оболочки.

Эпидемиология герпеса, вызванного вирусами типов 1 и 2, различна. ВПГ типа 1 передается через слюну, зараженные слюной руки и предметы быта, а ВПГ типа 2 — половым путем. Возможно заражение плода через плаценту.

Патогенез и клиническая картина. По клиническим проявлениям различают первичный и рецидивирующий герпес. Входными воротами возбудителя при первичной герпетической инфекции являются поврежденные участки кожи и слизистых оболочек рта, глаз, носа, мочеполового тракта, где вирусы репродуцируются. Затем по лимфатическим сосудам вирусы попадают в кровь и заносятся в различные органы и ткани.

Инкубационный период при первичном герпесе составляет в среднем 6—7 дней. Заболевание начинается с жжения, зуда, покраснения, отека на ограниченных участках кожи и слизистых оболочек, затем на этом месте появляются пузырьковые высыпания, наполненные жидкостью. Иногда заболевание сопровождается повышением температуры тела и нарушением общего состояния. При подсыхании пузырьков рубцов не образуется. Первичный герпес у новорожденных протекает тяжело и нередко заканчивается смертью. Однако у большинства людей первичная инфекция остается нераспознанной, так как протекает бессимптомно.

После первичной инфекции (явной и бессимптомной) 70—90 % людей остаются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках чувствительных ганглиев. Нередко у носителей появляются рецидивы болезни в результате переохлаждения, перегревания, менструации, интоксикации, различных инфекционных заболеваний,

стрессов, нервно-психических расстройств. Для рецидивирующего герпеса характерны повторные высыпания на коже и слизистых оболочках, нередко в тех же местах. Наиболее частой локализацией рецидивирующего герпеса, вызванного ВПГ типа 1, являются губы, крылья носа, полость рта, конъюнктива глаз. ВПГ типа 2 поражает мочеполовую систему и вызывает герпес новорожденных. Доказана роль ВПГ типа 2 в развитии рака шейки матки. Сравнительно редко встречаются генерализованные формы рецидивирующего герпеса, в частности поражения нервной системы и внутренних органов.

Иммунитет. В результате первичной герпетической инфекции в организме образуются сывороточные и секреторные антитела, которые обусловливают иммунитет к первичному герпесу, но не препятствуют сохранению вируса и возникновению рецидивов. Рецидивирующий герпес возникает при высоком уровне антител к вирусу герпеса. Основное значение в развитии рецидивирующего герпеса имеет состояние клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются содержимое герпетических пузырьков, слюна, соскобы с роговой оболочки глаза, кровь, цереброспинальная жидкость, в летальных случаях — кусочки головного и спинного мозга.

Экспресс-диагностика заключается в обнаружении гигантских многоядерных клеток с внутриядерными включениями в мазках-отпечатках из высыпаний, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Для дифференциации от других вирусов, принадлежащих к этому семейству, используют РИФ, ИФА, РИА, ПЦР. Выделение вируса проводят на куриных эмбрионах, культуре клеток и на лабораторных животных (мыши-сосунки), идентифицируют вирус с помощью РИФ или РН. В последние годы в диагностике простого герпеса начали применять моноклональные антитела, что дает возможность определить серотип вируса. Для серодиагностики заболевания используют РСК, РН, РИФ, ИФА.

Специфическая профилактика и лечение. Для профилактики тяжелых форм рецидивирующего герпеса в период ремиссии применяют многократное введение инактивированной, культуральной герпетической вакцины. Вакцинация, а также применение иммуномодуляторов, например реаферона, удлиняют межрецидивный период и облегчают течение последующих рецидивов. В остром периоде с лечебной целью используют химиотерапевтические препараты (виразол, ацикловир, оксолиновую, теброфеновую, флореналовую мази, бонафтон), интерфероны и индукторы интерферона.

13.2.3. Вирус цитомегалии

Вирус вызывает цитомегаловирусную (от греч. cytys — клетка, megas — большой) инфекцию человека, характеризующуюся поражением почти всех органов (преимущественно слюнных желез) с образованием в них гигантских клеток с внутриядерными включениями, протекающую в различных формах — от бессимптомного носительства до тяжелой генерализованной формы, заканчивающейся летальным исходом.

Вирус впервые выделен К. Смитом в 1956 г.

Таксономия, морфология, антигенная структура. Возбудитель цитомегалии — ДНК-содержащий вирус, относится к семейству Herpesviridae, роду Cytomegalovirus. Морфология, химический состав типичны для семейства герпесвирусов (см. раздел 11.2.7). Установлено 2 антигенных серотипа вируса.

Культивирование. Цитомегаловирус репродуцируется в ограниченном числе первичных и перевиваемых клеточных культур, вызывая характерный цитопатический эффект — образование гигантских («цитомегаловирусных») клеток с внутриядерными включениями. Вирус патогенен для обезьян.

Резистентность. Вирус термолабилен, чувствителен к дезинфицирующим средствам и жирорастворителям.

Эпидемиология. Цитомегаловирусная инфекция широко распространена на земном шаре. Источником вируса является больной человек или носитель. Вирус выделяется со слюной, мочой, секретами организма, реже фекалиями. Предполагается, что ведущий механизм передачи инфекции — контактно-бытовой, возможны аэрогенный и фекально-оральный механизмы передачи. Цитомегаловирус обладает высокой способностью проникать через плаценту (вертикальная передача), вызывая внутриутробную патологию плода.

Патогенез и клиническая картина. Патогенез не вполне выяснен. Инфекция связана с длительным носительством вируса, который в латентном состоянии сохраняется в слюнных железах, почках и других органах. Активация латентной инфекции происходит при иммунодефицитных состояниях, иммунодепрессивной терапии. Вирус поражает ЦНС, костный мозг, почки, печень, клетки крови. У беременных женщин цитомегалия может приводить к недоношенности, мертворождению, развитию аномалий у плода.

Иммунитет. У больных независимо от клинической формы инфекции, а также у носителей образуются антитела, которые, однако, не препятствуют сохранению вируса в организме и выделению его в окружающую среду. Интенсивность развития болезни находится под контролем клеточной иммунной системы хозяина.

Лабораторная диагностика. Обследованию на цитомегалию в первую очередь подлежат дети с поражением ЦНС и врожденными уродствами, а также женщины с неблагополучно протекающей беременностью. Исследуемый материал — слюна, моча, мокрота, цереброспинальная жидкость, кровь, пунктат печени.

Диагностика основана на выявлении в исследуемом материале под микроскопом «цитомегалических» клеток, а также обнаружении антител класса IgM с помощью РИФ, ИФА, РИА. Вирус выделяют в культуре клеток, идентифицируют по морфологическим изменениям зараженных клеток и с помощью РН. Экспресс-диагностика — РИФ с моноклональными антителами. Применяют также методы генодиагностики: ПЦР и гибридизацию.

Специфическая профилактика и лечение. Разработана живая аттенуированная вакцина. Для лечения применяют химиотерапевтические препараты (ганцикловир, фоскорнет натрия), иммуномодуляторы, интерферон.

13.2.4. Вирус ящура

Вирус вызывает заболевание, характеризующееся лихорадочным состоянием и язвенными поражениями (афтами) слизистой оболочки рта и кожи.

Вирусная природа ящура установлена Ф. Леффлером и П. Фрошем в 1898 г.

Таксономия, морфология, антигенная структура. Возбудитель ящура — РНК-содержащий вирус, относится к семейству Picornaviridae, роду Aphthovirus. По морфологии и химическому составу сходен с другими пикорнавирусами (см. раздел 10.2.1). Известно 7 серотипов вируса.

Культивирование. Вирусы культивируют в культуре клеток с цитопатическим эффектом, а также на лабораторных животных.

Резистентность. Вирус длительно (в течение нескольких недель) может выживать в объектах окружающей среды, пищевых продуктах, устойчив к действию многих химических веществ, инактивируется при воздействии щелочей, кислот, пастеризации и кипячении.

Эпидемиология. Ящур — тяжелая эпидемическая зоонозная инфекция. Естественным резервуаром вируса ящура в природе и источником инфекции для человека служат больные животные, в основном крупный рогатый скот. Вирус выделяется от больных животных с молоком, слюной, мочой. Основной механизм передачи — контактно-бытовой, возможен фекально-оральный механизм. Человек заражается при уходе за больными животными, а также через сырое молоко и молочные продукты. Воспри-

имчивость человека к ящуру невелика. Больной ящуром человек заразен для животных.

Патогенез и клиническая картина. В организм человека вирус проникает через слизистую оболочку рта и поврежденную кожу. На месте входных ворот спустя 2—5 дней возникает первичная афта — пузырек, наполненный прозрачной жидкостью, приобретающей затем мутно-желтоватый оттенок. Затем вирусы проникают в кровь и, попадая вновь в слизистые оболочки и кожные покровы, вызывают развитие множественных вторичных афт, которые затем изъязвляются. Заболевание сопровождается лихорадочным состоянием. Прогноз благоприятный.

Иммунитет. Вырабатывается непродолжительный, типоспецифический иммунитет.

Лабораторная диагностика. Исследуемый материал — содержимое афт, кровь, моча. Вирусы выделяют на морских свинках (заражение в подушечку лап), мышах-сосунках, в культурах клеток; идентифицируют с помощью РСК, РИФ. Для серодиагностики заболевания используют РСК, РН, ИФА.

Специфическая профилактика и лечение. Специфическая профилактика у людей не разработана. Сельскохозяйственных животных прививают инактивированной культуральной вакциной. Лечение симптоматическое.

13.3. Возбудители протозойных инфекций наружных покровов

13.3.1. Возбудитель трихомоноза

Трихомоноз — антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая мочеполовой трихомонадой (Trichomonas vaginalis), сопровождающаяся поражениями мочеполовой системы. Передается преимущественно половым путем.

Возбудитель относится к Protozoa, типу Sarcomastigophora, подтипу Mastigophora — жгутиконосцы. Цист не образует. Имеет грушевидную форму, размеры — 8—45×2—14 мкм. Четыре жгутика расположены на переднем конце клетки. Один жгутик соединен с клеткой ундулирующей мембраной. В окружающей среде быстро погибает. Для постановки диагноза используют микроскопический метод.

Заболевание передается половым путем, редко через предметы личной гигиены. Для лечения применяют метронидазол, тинидазол, осарсол, аминарсон, фуразолидон и др. Профилактика проводится как при венерических заболеваниях.

Глава 14

ВОЗБУДИТЕЛИ МИКОЗОВ

Заболевания, вызываемые грибами, называются микозами. Названия болезней иногда связаны с локализацией патологического процесса (на коже — дерматомикозы, в легких — пневмомикозы и т. д.), иногда — с видом возбудителя (мукоромикоз, аспергиллез, трихофития и т. д.). Ботаническая классификация и строение грибов приведены в главе 2. Ниже приводится классификация возбудителей микозов.

I. Возбудители глубоких (системных) микозов: Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Criptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis.
II. Возбудители подкожных (субкутанных) микозов: Sportrichum schenckii и др.
III. Возбудители эпидермомикозов (дерматомикозов): Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Trichophyton rubrum и др.
IV. Возбудители кератомикозов (поверхностных микозов): Malassezia furfur, Cladosporium werneskii, Trichosporon cutaneum и др.
V. Возбудители оппортунистических микозов: Candida albicans; различные виды родов Aspergillus, Mucor, Penicillium и др.

14.1. Характеристика микозов

Глубокие микозы напоминают хронические бактериальные инфекции, вызванные туберкулезной палочкой и актиномицетами. Первичные поражения обычно затрагивают легкие и протекают в форме острых пневмоний; иногда гематогенно распространяются по всему организму. Болезнь неконтагиозна. В доантибиотическую эру заканчивалась летально. Высокоэффективны полиеновые антимикотические препараты.

Подкожные микозы характерны для жителей сельской местности в странах с жарким климатом. Образуются подкожные абсцессы и гранулемы, которые позже переходят в хронические язвы с поражением мягких тканей и костей — мицетомы.

Эпидермомикозы — хронические инфекции, обычно протекающие легко. Возбудители обитают на коже млекопитающих (изредка в почве) и передаются при контакте с больным животным или человеком.

Кератомикозы — редкие легкопротекающие заболевания. Эти заболевания — разноцветный лишай (малассезиоз), черный лишай (кладоспориоз), белая пьедра (трихоспороз) — на территории нашей страны практически не встречаются.

Оппортунистические микозы — аспергиллезы, кандидозы, мукорозы и др. — возникают на фоне иммунодефицитов.

Многие из возбудителей являются представителями нормальной микрофлоры человека. Клиническая картина определяется локализацией процесса (местного или генерализованного). Исход заболевания в значительной степени обусловлен состоянием микроорганизма.

14.2. Диагностика микозов

Для диагностики микозов могут быть использованы микроскопические, микологические (культуральные), аллергические, серологические, биологические и гистологические методы исследования. В зависимости от патогенеза материалом для исследования могут быть гной, мокрота, пораженные волосы, ногти, чешуйки кожи, пунктаты костного мозга, лимфатических узлов, внутренних органов, кровь, желчь, испражнения, биоптаты тканей и т. п.

Микроскопическое исследование включает микроскопию нативных (неокрашенных) и окрашенных мазков. Для приготовления нативных препаратов волосы, соскобы кожи, ногтей просветляют в 10—30 % растворах KOH или NaOH. Обработанный щелочью материал помещают на предметное стекло в каплю глицерина, накрывают покровным стеклом и микроскопируют (можно использовать фазово-контрастную микроскопию), что дает возможность изучить строение гриба, расположение спор, но окончательное заключение о видовой принадлежности гриба можно сделать только после культуральных исследований.

Для окраски мазков чаще всего используют методы Грама, Циля—Нильсена, Романовского—Гимзы. Для окраски дерматофитов применяют также методы Сабуро, Адамсона и др.

Культуральное (микологическое) исследование проводят для выделения чистой культуры гриба и ее идентификации. Используют плотные и жидкие питательные среды (Сабуро, сусло-агар, Чапека и др.). Инкубация в термостате (22—28 °С) длительная (3—4 нед). Чистую культуру гриба идентифицируют по совокупности признаков: форме колоний, их цвету, консистенции, микроскопической картине (характер мицелия, расположение спор, конидиеносцев) и другим признакам.

Серологические реакции для диагностики грибковых заболеваний проводят с грибковыми антигенами по общепринятым методикам, как и для диагностики других инфекционных заболеваний (РА, РП, РСК, РНГА, РИФ и др.).

Аллергические пробы можно проводить по общепринятым методикам внутрикожным введением соответствующих аллергенов

(полисахаридные и белковые фракции из клеток или клеточных оболочек, взвесь клеток убитых грибов, фильтраты культур). Для выявления ГНТ можно использовать тест дегрануляции тканевых и сывороточных базофилов, а для выявления ГЗТ — реакции торможения миграции фагоцитов, бластной трансформации лимфоцитов.

Биологическое исследование проводят на лабораторных моделях (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки, кошки). Биологическую модель микоза используют для выявления патогенности возбудителя, выделения чистой культуры, изучения новых антимикотиков.

Гистологическое исследование дает возможность обнаружить гриб в тканях, изучить его морфологию и особенности патологического процесса, вызванного им в организме.

Глава 15

ВОЗБУДИТЕЛИ МЕДЛЕННЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Медленные вирусные инфекции характеризуются следующими признаками:

- длительный инкубационный период (в течение нескольких месяцев или лет);
- своеобразное поражение органов и тканей, преимущественно центральной нервной системы;
- медленное, но неуклонное прогрессирование заболевания;
- неизбежная смерть.

Возбудителями медленных вирусных инфекций иногда могут быть обычные вирусы (вирусы кори, краснухи и др.). Например, вирус кори может вызывать подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ), вирус краснухи — прогрессирующую врожденную краснуху и прогрессирующий краснушный панэнцефалит. В основе патогенеза медленных вирусных инфекций лежат персистенция вируса (длительное пребывание в организме) и его повреждающее действие на клетки и ткани.

Медленные вирусные инфекции могут развиваться в результате действия не только обычных вирусов, таких, как вирусы кори, краснухи и др., но и инфекционных белковых частиц — прионов.

Прионные болезни. Возбудители этих болезней — прионы — отличаются от обычных вирусов рядом свойств. Прионы являются инфекционными белками с низкой молекулярной массой

порядка 30 кД, не имеют нуклеиновых кислот, не вызывают воспаления и иммунного ответа, устойчивы к высокой температуре, формальдегиду, глутаральдегиду, β-пропиолактону, к различным видам излучений. Белок приона кодируется генами организма-хозяина, которые, как полагают, содержатся в каждой клетке и находятся в репрессированном состоянии. Прионы имеют ряд свойств, характерных для обычных вирусов: они имеют ультрамикроскопические размеры и проходят через бактериальные фильтры, не культивируются на искусственных питательных средах, репродуцируются только в клетках до высоких титров, имеют штаммовые различия и др.

Патогенез. Инфицирование прионами происходит в результате поступления в организм (с пищей, через кровь или при трансплантации некоторых тканей) изоформы белковой молекулы приона. Они попадают от больных сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, овцы и др.) при употреблении недостаточно термически обработанного мяса, субпродуктов или от людей при ритуальном каннибализме, когда поедается мозг умерших родственников (как дань уважения к погибшему члену клана) (у аборигенов Новой Гвинеи). Изоформы приона, попав в организм, видимо, дерепрессируют ген, кодирующий синтез приона, в результате чего происходит накопление прионов в клетке, ведущее к губкообразному перерождению, разрастанию глиальных клеток, накоплению мозгового амилоида. Поражение клеток центральной нервной системы вызывает характерные клинические проявления, так называемые подострые губкообразные энцефалопатии.

Клиническая картина. В настоящее время известно более 10 прионных болезней. Это болезни человека куру, Крейтцфельда—Якоба, синдром Герстманна—Штруслера, семейная фатальная бессонница, а также болезни животных — скрепи у овец, губкообразная энцефалопатия у крупного рогатого скота, кошек, трансмиссивная энцефалопатия норок и др. Инкубационный период при прионных болезнях составляет несколько лет (до 15—30 лет).

Куру (от слова дрожать) — так называется болезнь на языке папуасов острова Новая Гвинея, что означает дрожать от холода или страха. При этой болезни в результате поражения центральной нервной системы развиваются нарушения движения, походки, озноб, эйфория («хохочущая смерть»).

Болезнь Крейтцфельда—Якоба — редкая болезнь, но обнаруживается во всех странах мира. Протекает в виде деменции (слабоумия) и двигательных расстройств со смертельным исходом. Инфицирование возможно при употреблении недостаточно проваренного мяса, мозга овец и коров с губкообразной энцефалопатией (больных «коровьим бешенством»), а также сырых ус-

триц и моллюсков. Известны случаи инфицирования прионами при пересадке роговицы глаза, при применении лекарственных препаратов (гормонов и др.) животного происхождения, при нейрохирургических операциях, так как стерилизация инструментов кипячением, различными видами излучения, формалином, спиртом не инактивирует полностью возбудитель. Поэтому стерилизацию инструментов рекомендуется проводить автоклавированием (1 ч при 6,7 атм), обработкой 5 % раствором гипохлорида натрия или 0,1 N раствором NaOH.

Диагностика основана на выявлении клинической картины и эпидемиологических данных. Вирусологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение не разработаны. Неспецифическая профилактика сводится к оздоровлению поголовья сельскохозяйственных животных и исключению опасных ритуальных обрядов.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Авидность 175
Агглютинация 176
— ориентировочная 176
— развернутая 176
Адгезия 27, 119
Адсорбированная агглютинирующая сыворотка 177
Адъювант 18, 187
Актиномицеты 32
Аллергический метод 195
Аллергия 159
— анафилактическая реакция 161
— десенсибилизация 162
— иммунные комплексы 163
— контактная 165
— сывороточная болезнь 164
— типы аллергии 159
— туберкулиновая реакция 165
— цитотоксические реакции 162, 163
Амебы 36, 230
Амфитрихи 27
Анатоксин 187
Анафилаксия 160—162
Анаэробы 46
— облигатные 47
— неклостридиальные 295
— неспорообразующие 296
— факультативные 47
Анаэростат 47
Антибиограмма (антибиотикограмма) 303
Антибиотики 105
— антибиотикоустойчивость 112
— классификация 106
— механизм действия 108
— побочное действие 110
— получение 108
Антигены 144
— аллоантигены 147
— бактерий 23, 148, 197
— гаптены 145
— гетероантигены 147
— детерминанта 145
— проантигены 147
— протективные 183
— рекомбинантные 183
Антитела (иммуноглобулины) 148—157
— активный центр 175
— виды антител 156, 157
— генетика 153, 154
— динамика образования 154—156
— моноклональные 156, 191
— неполные 156
— нормальные 156
— применение 149
— синтез 153
— структура 149—153
— теории образования 171—173
— функции 148
Архебактерии 20
Аскомицеты 33
Аспергиллы 34
Атопии 162
Аттенуация 14
Аутотрофы 43
Ауксотрофы 44
Аффинитет 175
Аэробы 47

Базидиомицеты 33, 35
Балантидии 233
Бактериемия 121, 203

Бактерии 20
— систематика 20
— строение 21
— R-формы 88
— S-формы 88
Бактерии группы кишечной палочки 80
Бактериозы 76, 77
Бактероиды 69, 296
Бактериологический метод 194
Бактериоскопический метод 194
Бактериофаги 59
— вирулентные 61
— лизогения 62
— лизогенные бактерии 62
— профаг 62
— умеренные 62
— фаговая конверсия 62, 235
— фаготипирование 63
Бактериоцины 87
Балантидии 37, 233
Бациллы 28
— сибирской язвы 290
Биотехнология 90—98
Биотоп 67
Боррелии 31, 269
Брожение 46
Бруцеллы 210
Брюшнотифозная палочка 202

Вакцины 182—188
— адъювантные 183
— анатоксины 186, 187
— ассоциированные 188
— аттенуированные 183, 184
— векторные 183, 185
— генно-инженерные 184, 187
— дивергентные 183, 184
— живые 183, 185
— инактивированные 183, 185
— корпускулярные 184—186
— молекулярные 183—187
— рекомбинантные 183
— синтетические 184, 187
— субвирионные 184, 186
— субклеточные 184, 186
— цельновирионные 184, 186
— цельноклеточные 184, 186
Вейллонеллы 296
Вибрионы 30
— холеры 207
Вид 19
Вирион 37
Вироиды 41
Вирулентность 117
Вирусемия 121
Вирусы 7, 37, 51, 222, 247, 275, 309
— индикация 56
— — бляшки 59
— — включения 59
— — реакция гемагглютинации 56
— — реакция гемадсорбции 59
— — цветная проба 59
— культивирование 55
— семейство, группа, род, классификация 39, 40
— — аденовирусы 254
— — арбовирусы 281
— — гепаднавирусы 278
— — герпес вирусы 312—316
— — калицивирусы 228
— — коронавирусы 253
— — ортомиксовирусы 249
— — парамиксовирусы 252
— — пикорнавирусы 222, 227, 316
— — рабдовирусы 310
— — реовирусы 229, 253
— — ретровирусы 275
— — риновирусы 253
— — ротавирусы 229
— — флавивирусы 280, 283
— — энтеровирусы 222
Возбудители бактериальных инфекций, анаэробной 295
— ботулизма 217
— бруцеллеза 210
— брюшного тифа 202
— венерической лимфогранулемы 309
— газовой гангрены 296

— гонореи 299
— дизентерии 199
— дифтерии 234
— кампилобактериозов 214
— коклюша 238
— колиэнтеритов 196
— клещевого сыпного тифа 272
— легионеллеза 243
— лептоспироза 212
— листериоза 219
— марсельской лихорадки 273
— менингококковой инфекции 239
— микоплазмоза 246
— орнитоза 245
— паратифов 202
— сальмонеллезов 204
— сапа 292
— сибирской язвы 290
— сифилиса 297
— скарлатины 237
— столбняка 293
— трахомы 307
— туберкулеза 241
— туляремии 267
— урогенитального хламидиоза 308
— холеры 207
— цуцугамуши 273
— чумы 264
— эндемического сыпного тифа 270
— эпидемического сыпного тифа 278
— эпидемического возвратного тифа 269
— эшерихиозов 196
Возбудители вирусных инфекций, бешенства 309
— ветряной оспы и опоясывающего герпеса 263
— гепатита А 226
— гепатита В 278
— гепатита С и G 280
— гепатита D 280
— гепатита Е 228
— гриппа 247
— ЕСНО 226
— желтой лихорадки 285
— иммунодефицита человека 275
— клещевого энцефалита 283
— Коксаки 226
— кори 258
— краснухи 261
— крымской геморрагической лихорадки 284
— лихорадки денге 285
— медленных вирусных инфекций 321
— москитные лихорадки 285
— натуральной оспы 255
— омской геморрагической лихорадки 284
— оспы обезьян 258
— парагриппа 252
— полиомиелита 224
— прионные болезни 321
— простого герпеса 312
— респираторно-синцитиальный 252
— цитомегалии 315
— эпидемического паротита 260
— японского энцефалита 284
— ящура 316
Возбудители протозойных инфекций, амебиаза 230
— балантидиоза 233
— лейшманиозов 288
— лямблиоза 233
— малярии 286
— токсоплазмоза 231
— трипаносомозов 289
— трихомоноза 317
Волютин 25, 234

Генетика микроорганизмов 81—90
Генетическая инженерия 98
— — — препараты 101—105
Гетеротрофы 43
Гибридизация ДНК 195
Гифы 33
Гонококки 299

Грама метод 23
Грациликуты 20
Грибы 33, 318

Дезинфекция 73
Диагностические препараты 193
Дизентерийные палочки 199
Диплококки 29
Дифтерийная палочка 234
Дисбактериоз 71
Дисбиоз 71, 110
Дрожжи 35
Дыхание 46

Единица вирулентности (Dlm) 117

Жгутики 26

Заболеваемость 124
Зигомицеты 33, 34

Иерсинии чумы 264
— энтероколитика 205
Иммунитет 125
— виды 134, 135
— реакции и механизм 136
— противовирусный 166, 167
— противоопухолевый 167—169
— теории 171—173
— трансплантационный 169—171
Иммунология 10, 126
Иммунная система 128—134
— иммунокомпетентные клетки 131—134
Иммунобиологические препараты 181
Иммуноглобулины (см. *Антитела*)
Иммунодефициты 173
Иммунологическая память 157
Иммунологическая толерантность 158, 159
Иммуномодуляторы 132, 192
Иммунные сыворотки 191
Иммунный статус 173
Иммуноэлектрофорез (см. *Реакции иммунитета*)
Ингибиторы β-лактамаз 114
Интерферон 144
IS-элементы 83
Инфекция 116, 121
Инфекционная болезнь 116

Кампилобактерии 214
Капсид 40
Капсомеры 40
Капсула 26
Кишечная палочка 196
Клебсиеллы 301
Клеточная стенка 21
Клон 19
Клостридии 28
— ботулизма 217
— газовой гангрены 295
— столбняка 293
Кокки 29
Коклюшная палочка 238
Колонизационная резистентность 70
Конидии 33
Конъюгация 85
Коринебактерии дифтерии 234
Коменсализм 74
Комплемент 141
Корд-фактор 241

Лактобактерии 69
Легионеллы 243
Лейшмании 36, 288
Лекарственная резистентность 112, 113
Лептоспиры 30, 212
Лиофилизация 42
Листерии 219
Липополисахарид 23
Литотрофы 43
L-формы 25
Лофотрихи 27
Лямблии 36, 233

Мезофилы 71, 72
Метабиоз 74
Менингококки 30, 239

Микобактерии туберкулеза 241
Микозы 35, 318
Микоплазмы 32, 246
Микориза 76
Микробиология 8
— ветеринарная 10
— история развития 11
— клиническая 9
— космическая 10
— морская 10
— санитарная 9, 79
— техническая 10
— фармацевтическая 10
Микробы-оппортунисты 301
Микроорганизмы 8, 9
Микрофлора
— воздуха 65
— почвы 63
— человека 67
— резидентная 67
— транзиторная 67
Мицелий 33
Мутиализм 74
Мукор 34
Мутации 87

Наружная мембрана 23
Нейссерии 307
Неспецифическая резистентность 136
Нитрификация 67
Носительство 117, 122
Нуклеоид 25, 26

Оомицеты 33
Опсонизация 140
Органотрофы 43

Палочковидные бактерии 30
Панэнцефалит 320
Полимеразная цепная реакция 195
Паразитизм 75, 116
Паратифозные палочки 202
Патогенность 117
Патогенные микробы 8
Пенициллы 34
Пептидогликан 21, 22
Периплазма 24
Перитрихи 26
Пестицины 265
Пигменты бактерий 50
Пили 27, 28
Питание бактерий 43
— типы 43
— факторы роста 43
— механизмы 44
Плазмиды 26, 85, 86
Плазмодии малярии 286
— трехдневной 286, 287
— тропической 287
— четырехдневной 283
Пневмококки 30, 306
Подвижные генетические элементы 83, 84
Превотеллы 297
Прионы 7, 41, 429
Провирус 39
Продромальный синдром 117
Прокариоты 7, 8
Пропердин 143
Простейшие 35
Профаг 62
Протей 64
Протопласты 24
Прототрофы 44
Псевдомонады 50, 292
Психрофилы 71

Размножение бактерий 47—50
Реакции(я) иммунитета 176
— агглютинации 176
— Асколи 178
— иммуноблоттинга 181
— иммунного прилипания 180
— иммуноферментного анализа 180
— иммунофлюоресценции 180
— кольцепреципитации 178
— коагглютинации 178
— Кумбса 177
— нейтрализации 179

— непрямой гемагглютинации 177
— преципитации 178
— связывания комплемента 179
— торможения гемагглютинации 177
— радиального гемолиза 179
— радиальной иммунодиффузии 178
— радиоиммунологического анализа 181
— флоккуляции 179
Реинфекция 122
Рекомбинация 82
Реконвалесценция 117
Рецидив 122
Рибосомы 25
Ризосфера 76
Рост бактерий 47
Риккетсии 31
— конори 273
— Провацека 270
— тифи 271
— сибирика 272
— цуцугамуши 273

Сальмонеллы 202—204
— тифа 202
— паратифов 204
Санитарно-показательные микроорганизмы 79
Сарцина 30
Селективная деконтаминация 70
Сепсис 121
Септикопиемия 121
Серовар 20
Серологическая идентификация 176
Серологический метод 195
Серологические исследования 176
Синегнойная палочка 50
Спириллы 30
Спирохеты 30
Споры 28
Стафилококки 30, 304, 305
Стрептококки 30, 237, 305, 306,
Суперинфекция 122
Суперкапсид 40
Сферопласты 24
Сывороточная болезнь 164

Тенерикуты 20
Термофильные бактерии 72
Токсин Шига 200
Токсины 119
Токсономия 19
Токсоплазмы 37, 231
Трепонемы 30, 297—298
Трипаносомы 36, 289
Трихомонады 36, 317
Трансдукция 85
Транспозоны 83
Трансформация 84

Условно-патогенные микроорганизмы 8, 301

Фаги 59, 190, 191
Фаговар 20, 305
Фагоцитоз 138—141
Ферменты 45
— конститутивные 45
— индуцибельные 45
Фикомицеты 33
Фимбрии 27, 28
Фирмикуты 20
Фитопатогенные микроорганизмы 75, 76
Фототрофы 43
Франциселлы туляремии 267
Формы бактерий 29
Фузобактерии 296

Хемотрофы 43
Хитридиомицеты 33
Хищничество 75
Хламидии 32, 245, 307—309
Холерный вибрион 207

Цитоплазма 25
Цитоплазматическая мембрана 25

Чистая культура 19

Шигеллы 199
Штамм 19

Экзотоксины 119, 120
Экология микроорганизмов 63—79
Экспресс-диагностика 195
Эндотоксины 121
Эпидемиологическое маркирование 194
Эндемия 124
Эпидемия 124
Эпитоп 175
Эпифиты 75
Эубиоз 71
Эубиотики 190
Эукариоты 7, 8
Эумицеты 33

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие……..... 4

ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ……..... 7

Глава 1 Микробиология и ее развитие…….. 7

Глава 2 Морфология микроорганизмов…… 19

Глава 3 Физиология микроорганизмов……..... 41

Глава 4 Экология микроорганизмов…….. 63

Глава 5 Генетика микроорганизмов…….. 81

Глава 6 Основы медицинской биотехнологии……..... 90

Глава 7 Химиотерапевтические препараты, антибиотики……. 105

Глава 8 Учение об инфекции……..... 116

Глава 9 Учение об иммунитете…….. 125

ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ …… 194

Принципы микробиологической диагностики……... 194

Глава 10 Возбудители кишечных инфекционных болезней 196

Глава 11 Возбудители инфекционных болезней дыхательных путей……. 234

Глава 12 Возбудители трансмиссивных инфекционных болезней …….. 264

Глава 13 Возбудители инфекционных болезней наружных покровов……... 290

Глава 14 Возбудители микозов…….. 318

Предметный указатель…… 323