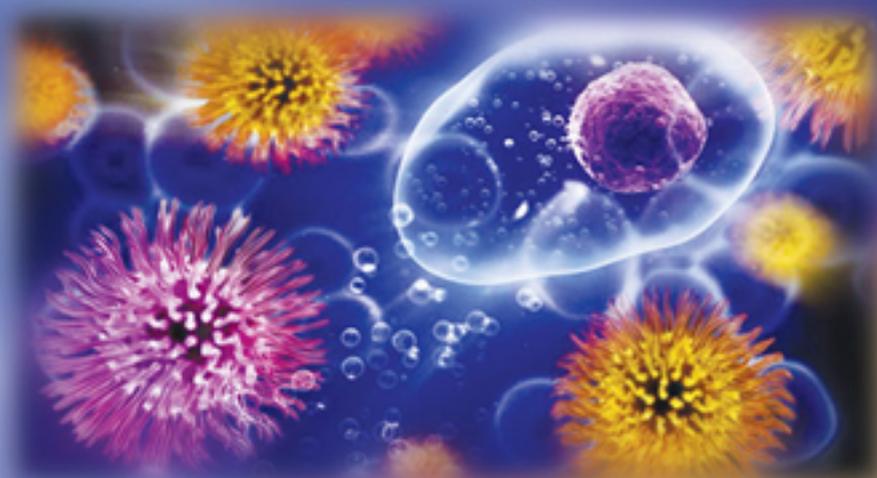


А. Г. Песнякевич

# МЕДИЦИНСКАЯ И САНИТАРНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ



УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

УДК 579.61(075.8)+579.63(075.8)  
ББК 52.64я73+51.201.7я73  
П28

**Рецензенты:**

кафедра биотехнологии и биоэкологии БГТУ  
(заведующий кафедрой кандидат химических наук, доцент *В. Н. Леонтьев*);  
кандидат биологических наук, доцент *Н. А. Белясова*;  
кандидат биологических наук, доцент *Л. Н. Валентович*

**Песнякевич, А. Г.**

П28      Медицинская и санитарная микробиология : учеб. пособие / А. Г. Песнякевич. – Минск, 2017. – 231 с.  
ISBN 978-985-566-452-0.

Рассматриваются инфекционный процесс как взаимодействие патогена и организма-хозяина, патогенность и вирулентность как общие свойства возбудителей инфекционных заболеваний, факторы патогенности и вирулентности болезнетворных бактерий и их действие на клеточно-молекулярном уровне. Описываются общие принципы борьбы с инфекционными заболеваниями, а также основы профилактики и терапии инфекционных болезней. Приводятся современные сведения о систематическом положении возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной этиологии и вызываемых ими инфекционных процессах.

Предназначено для студентов, обучающихся в учреждениях высшего образования по специальностям «Биология (по направлениям)», «Микробиология».

**УДК 579.61(075.8)+579.63(075.8)**  
**ББК 52.64я73+51.201.7я73**

**ISBN 978-985-566-452-0**

© Песнякевич А. Г., 2017  
© БГУ, 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

---

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Предмет, цель, задачи и методы медицинской микробиологии.....	3
История возникновения и развития медицинской микробиологии.....	5
1. УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ.....	17
1.1. Классификация инфекций и инфекционных болезней.....	18
1.2. Динамика инфекционного процесса.....	25
1.3. Общая характеристика патогенности и вирулентности бактерий.....	31
1.4. Факторы патогенности и вирулентности бактерий.....	37
1.5. Секреция факторов патогенности.....	56
1.6. Роль макроорганизма в инфекции и влияние условий среды на инфекционный процесс.....	81
2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	85
2.1. Асептика, антисептика и личная гигиена.....	86
2.2. Санитарная микробиология как составляющая профилактики инфекционных заболеваний.....	95
3. ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	112
4. БАКТЕРИИ — ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	213
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	214
Систематическое положение патогенных для человека бактерий и вызываемые ими заболевания.....	214
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	224

## **ВВЕДЕНИЕ**

---

Предлагаемое учебное пособие написано согласно программе, утвержденной для студентов биологического факультета Белорусского государственного университета. По этой причине в книге отсутствуют общие сведения о строении, физиологии и экологии микроорганизмов, а также о строении и функционировании иммунной системы млекопитающих, уже известные студентам пятого года обучения из общих курсов «Микробиология» и «Основы иммунологии». Кроме того, в разделе «Частная медицинская микробиология» рассматриваются только бактериальные возбудители инфекционных заболеваний человека, поскольку о патогенных грибах и вирусах студенты биофака БГУ узнают из других курсов, читаемых на факультете. Все это определило отличия данного учебного пособия от подобных, издаваемых для студентов медицинских учебных заведений. Тем не менее автор выражает надежду, что учебное пособие может оказаться полезным для всех, кто желает получить сведения о сути инфекционного процесса как общебиологического явления, о бактериях, вызывающих наиболее часто встречающиеся заболевания человека, и о мерах предупреждения и лечения некоторых инфекционных болезней.

Автор выражает искреннюю благодарность Светлане Васильевне Маковец и Леониду Николаевичу Валентовичу за полезные советы и неоценимую помощь в оформлении данного издания.

## **ПРЕДМЕТ, ЦЕЛЬ, ЗАДАЧИ И МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ**

В самом широком смысле медицинская микробиология как специализированная отрасль знаний изучает одноклеточных и не имеющих клеточного строения живых существ, способных хотя бы частично преодолевать защитные барьеры организма человека, обеспечивающие стерильность

нашей внутренней среды. С одной стороны, среди множества видов населяющих биосферу микроорганизмов таких немного, но, с другой стороны, они есть среди микроорганизмов всех уровней организации, что и обусловило разделение медицинской микробиологии на медицинскую вирусологию, медицинскую микологию, медицинскую протозоологию и медицинскую бактериологию.

Несмотря на то что каждый из вышеуказанных разделов имеет свой предмет изучения, исследования патогенных для человека вирусов, грибов, одноклеточных животных и бактерий планируются и осуществляются ради достижения общей цели — получения сведений, на базе которых медицина может разрабатывать наиболее эффективные методы борьбы с инфекционными заболеваниями, поэтому глобальной задачей медицинской микробиологии является выяснение особенностей строения, физиологии и экологии исследуемых существ, обеспечивающих им способность проникать во внутреннюю среду организма человека и вызывать патологическое состояние.

Учитывая то, что иммунная система человека реагирует на определенные молекулы, способные выступать в качестве антигенов, одна из частных задач медицинской микробиологии заключается в определении антигенных свойств болезнетворных микроорганизмов и выделяемых ими белков. Полученная в ходе решения этой задачи информация становится основой для создания вакцин и сывороток профилактического и терапевтического назначения. Сведения об антигенных свойствах микроорганизмов важны также для решения еще одной задачи медицинской микробиологии — разработки методов быстрой и точной идентификации возбудителей инфекционных заболеваний.

Объектами исследования медицинских микробиологов служат и те микроорганизмы, которые постоянно обитают на поверхности кожи и слизистых оболочек человека. С одной стороны, интерес к этим объектам обусловлен наличием в составе так называемой нормальной микрофлоры человека условно-патогенных видов, которые при определенных условиях способны проникать во внутреннюю среду и вызывать заболевания, с другой — влиянием аборигенных микроорганизмов на истинно патогенных, периодически попадающих на тело человека из окружающей среды. Кроме того, некоторые из входящих в нормальную микрофлору видов позволяют эффективно оценивать потенциальную опасность объектов окружающей среды как источников болезнетворных микроорганизмов и тем самым представляют интерес для санитарной микробиологии.

Для решения этих и других более частных задач медицинским микробиологам приходится использовать обширный методический арсенал. Можно без преувеличения сказать, что большинство методов общей микробиологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии в настоящее время успешно применяются при исследовании возбудителей инфекционных болезней. Кроме того, в рамках собственно медицинской микробиологии разработаны специфические методы, например такие, как методы определения вирулентности возбудителей и токсичности вырабатываемых ими веществ. Следует отметить, что методический аппарат медицинской микробиологии постоянно пополняется и улучшается по мере развития всех направлений современной биологии, и эта тенденция характерна для всех этапов развития медицинской микробиологии как науки.

## ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

Являясь неотъемлемой частью микробиологии и медицины одновременно, медицинская микробиология имеет с ними общие начальные этапы развития. Считается, что еще ученые Древнего мира (Гиппократ, Лукреций, Плиний, Гален, позднее Авиценна) связывали возникновение некоторых болезней с неким гипотетическим заразным началом, однако только с возникновением микробиологии как науки появились возможности для детализации этих воззрений. С этих позиций можно сказать, что нидерландский натуралист **Антони ван Левенгук** (1632–1723) как один из основоположников научной микроскопии может быть причислен к отцам медицинской микробиологии. В своих работах, которые он начал публиковать с 1673 г., Левенгук приводил сведения о мельчайших увиденных им существах (*animalcula viva* – живые зверюшки – так ласково исследователь называл увиденных им мельчайших существ). Анализируя выполненные им рисунки и описания, современные историки биологии пришли к выводу, что объектами проводимых Левенгуком исследований были не только одноклеточные животные и растения, но и некоторые крупные бактерии. Тем самым были заложены основы развития микробиологии в целом и, главное, основы представлений о том, что в окружающем человека мире постоянно обитает огромное количество мельчайших организмов. Однако ни Левенгук, ни его последователи, работавшие в XVII–XVIII вв., не связывали присутствие микроорганизмов с развитием заболеваний. Это удалось сделать двум выдающимся ученым XIX в. Луи Пастеру и Роберту Коху.

Французский исследователь **Луи Пастер** (1822–1895), будучи химиком по образованию, стал известен как человек, открывший миру путь борьбы с особо опасными болезнями. Существует мнение, что эволюция его научных интересов была следующей. Изучая как химик причины порчи вина и пива, Пастер пришел к выводу, что собственно процесс превращения виноградного сока в вино является не чисто химическим, а по своей сути биологическим, поскольку осуществляется только в присутствии определенных микроорганизмов. Более того, так называемые «болезни вина» – это следствие попадания в виноградный сок или уже в готовое вино других микроорганизмов. Подтвердив свои предположения прямыми экспериментами, он сумел убедить всех, что причина «болезней» – микробы. Следующим шагом стало исследование причин массовой гибели личинок тутового шелкопряда в шелководческих хозяйствах Франции. И здесь Пастер блестяще доказал, что болезнь и гибель этих животных связаны с присутствием микроорганизмов. Теперь фактически оставался один шаг до осознания того, что и болезни людей, называемые заразными, возникают как результат проникновения бактерий в организм человека.

Следует отметить, что к подобным выводам приходили и другие исследователи, занимавшиеся непосредственно болезнями человека. Начиная с 40-х гг. XIX в. в медицинской литературе появлялись сведения о присутствии различных по морфологии бактерий в пораженных тканях и органах больных людей, однако доказать их причастность к развитию собственно болезни не удавалось, поскольку не существовало способов отделения этих мельчайших объектов друг от друга и от

пораженных тканей. Решающими в этом направлении стали работы немецкого ученого **Роберта Коха** (1843–1910).

Свои исследования Р. Кох начал еще во время работы сельским врачом в Германии. Его внимание привлекла распространенная в те времена болезнь — сибирская язва, поражающая и человека, и сельскохозяйственных животных. Пытаясь более детально исследовать выявляемые в пораженных участках кожи бактерии, Кох применил плотные питательные среды и фактически разработал метод выделения чистых культур бактерий, которым до сих пор пользуются все микробиологи. Используя выделенные им чистые культуры, Р. Кох провел эксперименты по направленному заражению животных и убедился, что бактерии действительно являются причиной заболевания. Так практически реализовались высказанные еще в 1840 г. немецким анатомом, гистологом и патологом **Фридрихом Генле** (1809–1885) постулаты, согласно которым можно было бы доказать причастность микроорганизмов к болезни. В настоящее время эти постулаты служат критериями доказательства этиологической связи инфекционного заболевания и конкретного микроорганизма и известны как **триада (принцип) Генле — Коха**. Следует учесть, что в разных странах (и даже в изданиях на русском языке) эту же триаду могут называть принципом Коха или же постулатами Коха — Генле.

Суть этого принципа проста. Если исследователь хочет доказать причастность изучаемых микроорганизмов к конкретному заболеванию, он должен:

- 1) убедиться, что исследуемый организм обнаруживается в болеющем организме во всех случаях проявления симптомов именно этого заболевания;
- 2) получить чистую культуру этого микроорганизма;
- 3) ввести полученную чистую культуру в организм восприимчивого животного и удостовериться, что в экспериментально зараженном организме развиваются характерные именно для этой болезни симптомы.

В настоящее время авторы некоторых изданий дополняют этот принцип четвертым положением — из внутренней среды экспериментально зараженного организма необходимо вновь выделить бактерии и убедиться, что они являются теми, которые использовались для заражения.

Несмотря на кажущуюся простоту, этот принцип оказался очень важным для развития медицинской микробиологии и изучения инфекционных болезней в целом. Используя его, микробиологи смогли в течение менее чем десяти лет в 70–80-х гг. XIX в. связать большинство известных заразных заболеваний с конкретными возбудителями. Более того, зная точную причину заболевания, работавшие в этой области медицины ученые, и прежде всего Л. Пастер, осознали, что возникающая после перенесенной болезни устойчивость к новому заражению связана с контактом организма человека или животного с возбудителем. А это означало, что можно искусственно вызвать невосприимчивость к болезни, используя для этого культуры болезнетворных микроорганизмов с ослабленной вирулентностью. Именно в эти годы были начаты научно обоснованные исследования, имевшие конечной целью создание профилактических препаратов для борьбы с инфекционными болезнями, названных Пастером вакцинами в честь уже широко используемых в то время противооспенных препаратов Эдварда Дженнера.

Существенную роль в развитии медицинской микробиологии и зарождающейся в ее недрах иммунологии сыграли личные качества Л. Пастера, сумевшего в 70-х гг. XIX в. в короткие сроки организовать в Париже сначала лабораторию, а затем и институт, сотрудники которого занимались исследованиями инфекционных болезней. Современники Пастера отмечали, что именно его организаторский талант позволил превратить небольшую лабораторию во всемирно известный центр борьбы с заразными заболеваниями, в котором работали или проходили стажировку ученые многих стран. Возвращаясь к себе на родину, многие из этих исследователей становились лидерами отечественных научных школ в области иммунологии и медицинской микробиологии. Очень важно, что учреждения, создаваемые учеными, прошедшими школу Пастера, имели, как и Пастеровский институт в Париже, научно-практическую направленность. На базе таких учреждений, часто называемых Пастеровскими станциями, осуществлялась не только вакцинация населения, но и производство уже существующих вакцин, а также разработка новых.

В это же время в Германии Р. Кох получил возможность отказаться от врачебной практики и, переехав в Берлин, стал заниматься научными исследованиями инфекционных болезней. В результате был создан еще один крупный центр по борьбе с болезнетворными бактериями, где разворачивались исследования в области медицинской микробиологии и иммунологии. Личный вклад Р. Коха, открывшего возбудителей туберкулеза и холеры, разработавшего новые методы культивирования бактерий, окраски бактериальных клеток анилиновыми красителями, микроскопирования с использованием иммерсионных систем и конденсора Аббе, был высоко оценен мировой научной общественностью. В 1905 г. ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине, а институт микробиологии в Берлине носит его имя.

Развитие медицинской микробиологии и зарождающейся в ее недрах иммунологии в последней четверти XIX в. оказало существенное влияние на медицину. Осознание того, что болезни во многих случаях являются следствием контакта с микроорганизмами, привело к значительному пересмотру концепции врачевания в целом. Во-первых, в хирургическую практику постепенно стали вводиться **меры антисептики и асептики**. Суть метода антисептического лечения ран, предложенного английским врачом **Джозефом Листером** (1827–1912), заключалась в обеззараживании раневой поверхности и предотвращении попадания на нее микроорганизмов с помощью химических средств, например карболовой кислоты. Накладывание на раны обработанных карболкой марлевых повязок в последней четверти XIX в. получило широкое распространение в хирургии и существенно снизило число послеоперационных осложнений. Однако по мере применения этого подхода выяснялось, что дезинфицирующие средства повреждают ткани пациента и тем самым несколько тормозят процесс заживления. Поэтому стали разрабатываться другие методы, препятствующие инфицированию открытых раневых поверхностей. В частности, в практику хирургии стало постепенно вводиться химическое или термическое обеззараживание хирургических инструментов, хирургических столов и перевязочного материала, обязательное мытье рук хирургов и поддержание в операционных помещениях максимально возможной чистоты. Все эти меры получили название асептических, а их комплексное введение в медицину в 80-х гг. XIX в. связывают с именем немецкого хирурга **Эрнста Бергмана** (1836–1907).

Во-вторых, медикам стало понятно, что собственно лечение (терапия) и предотвращение возможного заболевания (профилактика) в случае инфекционных болезней должны быть направлены прежде всего против микроорганизмов, и конечной целью этих мероприятий становится снижение их численности. С одной стороны, это привело к разработке основ химиотерапии и внедрению в практику антибактериальных химиотерапевтических средств, а с другой – стимулировало изучение процессов распространения болезнетворных бактерий в окружающей человека среде, что способствовало появлению таких научных дисциплин, как эпидемиология и санитарная микробиология.

В-третьих, стало очевидным, что организм высших животных и человека имеет хорошо выраженные системы защиты своей внутренней среды от проникновения микроорганизмов. С этой точки зрения терапия и профилактика инфекционных болезней должна способствовать максимальному проявлению собственных защитных сил организма и не снижать эффективность работы его защитных систем. Более того, благодаря развитию медицинской микробиологии и иммунологии медицина получила такие мощные средства борьбы с заболеваниями, как вакцины и сыворотки. Применение данных препаратов для профилактики и лечения открыло новые возможности для медицины.

Все это не только изменило суть медицины как рода человеческой деятельности, но и обусловило направление развития борьбы с инфекционными заболеваниями, которое успешно реализуется с конца XIX в.

Сравнивая этапы развития медицинской микробиологии, можно заметить постепенное смещение исследовательских интересов. На начальном этапе основными целями исследователей были выявление и идентификация возбудителя. Для их достижения микробиологи конца XIX – начала XX в., во многих случаях рискуя жизнью, изучали материал, отбираемый из организмов больных или умерших от конкретного заболевания людей. Своеобразным отражением этого этапа развития служит систематика болезнетворных бактерий: многие роды и виды возбудителей названы в честь первооткрывателей или ученых, внесших наиболее существенный вклад в их изучение. Один из ярких примеров – история изучения возбудителя сыпного тифа.

Американский микробиолог **Ховард Тейлор Риккетс** (1871–1910), изучавший причины специфических заболеваний в центральной части Северной Америки (в 1906 г. он открыл возбудителя лихорадки Скалистых гор), в 1910 г. направился в Мексику, где наблюдалась вспышка сыпного тифа. В ходе проводимых исследований Риккетс обнаружил, что в крови больных и в пищеварительном тракте паразитирующих на них вшей присутствуют одинаковые по морфологии микроорганизмы. Однако довести эту работу до конца не успел, поскольку заразился и умер. Исследования Риккетса продолжили чешский ученый **Станислав Провачек** (1875–1915) и бразильский бактериолог **Энрике да Роха Лима** (1879–1956). Работая в 1913–1914 гг. в лагерях военнопленных в Сербии и Турции и тюрьмах Германии, они подтвердили данные Риккетса и окончательно доказали причастность вшей к распространению сыпного тифа. В ходе проведения этих исследований оба были инфицированы, что привело к смерти Провачека. После выздоровления Роха Лима довел эти исследования до конца и в 1916 г. предложил назвать

возбудителя сыпного тифа *Rickettsia prowazekii*. С учетом правил полного написания видовых названий организмов после наименования вида положено ставить имя исследователя, введившего вид в систему, и в этом случае название *Rickettsia prowazekii* Rocha Lima наиболее полно отражает драматическую историю изучения этого возбудителя.

Хочется отметить, что это всего лишь один из примеров. Привести в данном учебном пособии описания деятельности и даже просто фамилии множества исследователей, внесших свой вклад в этот период развития медицинской микробиологии, не представляется возможным. Автор надеется, что, читая эту историю, можно уловить две важнейшие черты этого периода, да и всей истории развития медицинской микробиологии. Во-первых, высочайший уровень увлеченности и самоотдачи микробиологов-инфекционистов, во-вторых, то, что борьба с инфекционными болезнями – это дело всего человечества. Для медицинской микробиологии, как и для возбудителей болезней, не существует территориальных границ – ученые разных стран вне зависимости от мировоззрений, вероисповеданий, социально-экономических систем проводили и проводят свои исследования совместно, еще раз доказывая, что наука по сути своей интернациональна, а человечество едино.

Тем не менее практически в любой стране при написании учебников или монографий особое внимание уделяют отечественным ученым. Для суверенной ныне Беларуси, как и для большинства постсоветских стран, историю современных наук приходится начинать со времен Российской империи.

Считается, что одним из **основоположников медицинской микробиологии в России является Лев Семенович Ценковский** (1822–1887). Уроженец Варшавы, поначалу обучавшийся как стипендиат царства Польского в Санкт-Петербургском университете на математическом факультете, на втором курсе увлекся биологическими дисциплинами и в дальнейшем нашел признание именно в этой области. Начиная с 1844 г. он учился в магистратуре, а затем преподавал ботанику и вел научно-исследовательскую работу сначала в альма-матер, а затем и других университетах России. По мере развития микробиологии в мире объектами его исследований становились не только водоросли, одноклеточные животные и грибы, но и бактерии. Знакомство с работами Пастера и немецких бактериологов убедило его в справедливости зародышевой теории инфекционных болезней, и он в последние годы жизни активно способствовал развитию практической бактериологии в России. В 80-х гг. XIX в. он организовал в руководимой им лаборатории производство вакцины против сибирской язвы для нужд России, которую начали использовать для прививания животных с 1883 г., фактически уже через два года после создания первой подобной вакцины Л. Пастером.

Исторически сложилось так, что на международном уровне наиболее ярким представителем российских специалистов по борьбе с инфекционными заболеваниями стал **Илья Ильич Мечников** (1845–1916). Первоначально его научная деятельность не была связана с микроорганизмами и тем более возбудителями инфекционных болезней. Будучи зоологом по образованию, он успешно работал в области сравнительной эмбриологии животных и стал известен как один из наиболее последовательных сторонников эволюционной теории Дарвина, доказа-

тельства которой он находил в строении и эмбриональном развитии животных различных систематических групп. Переломным моментом в его научной карьере стали проводимые им в 1882 г. в итальянском городе Мессина исследования личинок морских звезд. Изучая поведение амебоцитов — особых клеток этих организмов, — он пришел к выводу, что они не столько обеспечивают, как считалось ранее, питание личинки, сколько определяют ее защиту от проникающих извне микроорганизмов. Сопоставив результаты своих экспериментов и уже имевшиеся сведения о лейкоцитах крови высших животных и человека, Мечников в 1883 г. выступил на состоявшемся в Одессе VII съезде естествоиспытателей и врачей России. Опубликованный в «Протоколах съезда естествоиспытателей в Одессе» доклад И. И. Мечникова «О целебных силах организма» стал первым научным обоснованием зарождавшейся фагоцитарной (клеточной) теории иммунитета, принесшей в последующие годы ее автору мировую известность.

С этого времени исследования воспалительных процессов, имеющих место в ходе инфекционных заболеваний, а также особенностей функционирования клеток крови и возбудителей инфекционных болезней стали основными в деятельности Мечникова. Не имея медицинского образования, он посчитал должным включиться в работу по борьбе с инфекциями и принял предложение занять пост директора второй в мире Пастеровской станции в Одессе, открытой в 1886 г., главной задачей которой было осуществление вакцинации населения России против бешенства по разработанной Пастером методике, но одновременно по замыслу Мечникова Пастеровская станция должна была стать и научным центром по исследованию бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний.

Однако по ряду личных и административных причин этот замысел не реализовался в полном объеме, что и послужило причиной переезда Мечникова в 1887 г. в Германию, а затем в 1888 г. в Париж, куда его лично пригласил Л. Пастер. Получив в Пастеровском институте лабораторию, Мечников организовал широкие исследования по изучению воспалительных процессов уже в непосредственной связи с изучением возбудителей наиболее тяжелых инфекционных заболеваний, таких как тиф, холера, чума, столбняк, сифилис и др. Этому способствовало то, что Пастеровский институт в Париже был одним из двух крупнейших центров медицинской микробиологии, недавно оформившейся в качестве науки.

Благодаря Мечникову своеобразное соревнование между Парижем и Берлином за лидерство в борьбе с инфекционными болезнями приобрело новые черты. Опубликованный им в 1892 г. труд «Лекции о сравнительной патологии воспаления» сделал фагоцитарную теорию иммунитета общепризнанной наряду с предлагаемой тогда немецкими учеными гуморальной теорией невосприимчивости к инфекционным болезням. Продолжая полемику с представителями германской школы, Мечников в 1903 г. издал труд «Невосприимчивость к инфекционным болезням», который фактически дал начало иммунологии как самостоятельной научной дисциплины. Это послужило основанием для присуждения ему совместно с лидером немецкой школы иммунологов и создателем гуморальной теории иммунитета **Паулем Эрлихом** (1854–1915) Нобелевской премии по медицине в 1908 г.

Работая последние 28 лет своей жизни в Париже, И. И. Мечников оказывал существенное влияние на развитие медицинской микробиологии и иммунологии в России. Многие российские врачи, ставшие впоследствии известными инфекционистами, проходили стажировку в Пастеровском институте благодаря протекции Мечникова. Большинство из них в течение дальнейшей жизни считали себя учениками и последователями И. И. Мечникова и неоднократно подчеркивали это в своих трудах и выступлениях. Можно без преувеличения сказать, что в XX в. российская и далее советская медицинская микробиология и иммунология развивались благодаря заложенным Мечниковым основам.

Плодотворно работали на благо медицинской микробиологии и иммунологии в Париже еще несколько выходцев из России. Среди них **Александр Михайлович Безредка** (1870–1940) – автор теории местного иммунитета, разработал метод десенсибилизации для профилактики анафилактического шока и сывороточной болезни, методы приготовления жидких вакцин против кишечных инфекций для внутримышечного и перорального введения. Существенный вклад в изучение патогенных клостридий внес работавший в Париже с 1900 г. **Михаил Васильевич Вейнберг** (1868–1940), который описал несколько новых видов этого рода, предложил среды для культивирования анаэробов и получения секретлируемых ими токсинов.

Еще один ученик Мечникова **Владимир Аронович Хавкин** (1860–1930) после нескольких лет работы в Париже по приглашению правительства Великобритании переехал в Бомбей, чтобы руководить противохолерной программой. За годы пребывания в Индии (1893–1915) доктор Хавкин основал Бактериологический институт в Бомбее, ныне носящий его имя, разработал, публично испытал на себе и широко применил убитые вакцины сначала против холеры, а затем против чумы. Развернутая в те годы профилактическая вакцинация и терапевтическое использование вакцин Хавкина резко сократили смертность при эпидемиях и послужили основанием для присуждения Хавкину премии Парижской медицинской академии в 1909 г.

Естественно, что в пределах Российской империи, помимо упомянутых выше ученых, работало немало менее известных, но имеющих мировое признание инфекционистов. Среди них были и практикующие врачи, находившие время для научных исследований, и медики, изначально посвятившие себя научно-исследовательской работе.

Одним из первых российских медиков, непосредственно занимавшихся различными болезнями, история врачевания считает Даниила Самойловича Сушинского, более известного под именем **Данило Самойлович** (1744–1805). Уроженец Черниговской губернии после окончания в 1765 г. госпитальной школы при Петербургском адмиралтейском госпитале служил в ранге подлекаря, а с 1767 по 1771 г. – лекаря в русской армии. Уволившись из армии, он оказался в Москве, где в это время свирепствовала эпидемия чумы, унесшая в тот год более 40 тыс. человек. Самойлович добровольно пошел работать в карантинный дом – учреждение, где оказывалась помощь болеющим чумой, а после чумного бунта был членом специально созданной комиссии по борьбе с этой болезнью. После окончания эпидемии, анализируя причины своей устойчивости к заражению (из 15 начинавших с ним работу в комиссии коллег выжили только трое), он пришел к выво-

ду, что переболел легкой формой чумы, получив прививку при контакте с гноем из пораженных лимфоузлов болеющих. После обучения в Страсбурге и получения звания доктора хирургии он вновь возвращается к теме заразных болезней и, опираясь на свой опыт 1771 г., пишет книгу «Записка о чуме, которая в 1771 г. поразила Российскую империю и в особенности — Москву», в которой рекомендует прививание гноем из созревших бубонов чумных больных «тем лицам, на коих возлагается долг присмотра в язвенных больницах». Книга была издана в Париже, что принесло Самойловичу определенную известность. С 1873 по 1799 г. он уже как специалист по борьбе с чумой неоднократно привлекался правительством России для ликвидации вспышек этой болезни в южных регионах Российской империи, где снискал своей успешной работой негласное прозвище «укротитель чумы».

Еще одним примером самоотверженного служения делу борьбы с инфекционными болезнями по праву считают российского медика **Григория Николаевича Минха** (1836—1896). За годы активной работы начиная с 1861 г. он показал, что две формы сибирской язвы — легочная и кишечная — имеют единую этиологию, определил пути распространения чумы в ходе эпидемий в России, отстаивал наличие заразного начала для считавшейся тогда наследственной болезни «проказа». Работая по кровяным инфекциям, он одним из первых указал на причастность платяной вши к распространению возбудителя сыпного тифа, а локализацию возбудителя возвратного тифа в крови болеющих доказал в 1874 г., вводя себе кровь пациентов. Подобные эксперименты применительно к сыпному тифу провел в 1876 г. русский терапевт **Осип Осипович Мочутковский** (1845—1903).

К концу XIX в. в связи с общим развитием микробиологии в мире в России стали формироваться отечественные бактериологические школы. В формировании Московской школы российских бактериологов приоритет отдается **Георгию Норбертовичу Габричевскому** (1860—1907). В молодые годы он прошел стажировки в Париже и Берлине, где непосредственно сотрудничал с И. И. Мечниковым, **Эмилием Ру** (1853—1933), Р. Кохом, П. Эрлихом и другими светилами иммунологии и бактериологии. С 1882 г. начал читать в Московском государственном университете первый в России курс бактериологии, а в 1895 г. на частные пожертвования сумел из своей маленькой лаборатории организовать при университете Бактериологический институт, который существует до сих пор (Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии) и носит его имя. Написанные Габричевским «Руководство к клинической бактериологии для врачей и студентов» и учебник «Медицинская бактериология» практически сразу стали классическими для инфекционистов России. В научной сфере известны его работы по этиологии скарлатины и созданию вакцины против этого заболевания. На базе своего института впервые в России организовал производство противодифтерийной сыворотки и ее применение для лечения больных детей. В вопросах изучения малярии Габричевский был сторонником гипотезы обязательного участия комаров в распространении этого заболевания, инициировал и активно поддерживал работы по борьбе с малярией через Пироговское общество врачей, организовал три экспедиции по изучению этиологии данного заболевания.

Среди основателей Московской школы следует отметить **Прасковью Васильевну Циклинскую** — первую русскую женщину, получившую ученое звание

профессора бактериологии (1859–1923). Закончив в 1889 г. Бестужевские курсы в Петербурге, П. В. Циклинская поступила на первые бактериологические курсы в Институте Пастера, где преподавали: Э. Ру; **Шарль Лаверан** (1845–1922), открывший возбудителя малярии, лауреат Нобелевской премии 1907 г. за изучение роли простейших в развитии инфекционных болезней; И. И. Мечников. После трехлетней работы в Париже под руководством И. И. Мечникова она переехала в Москву в только что основанный профессором Г. Н. Габричевским Бактериологический институт. В ноябре 1908 г. была избрана заведующей кафедрой бактериологии медицинского факультета Московских высших женских курсов (МВЖК). Эту должность П. В. Циклинская занимала до конца жизни, одновременно работая и в институте Г. Н. Габричевского.

В 1908–1924 гг. на этой кафедре преподавал **Лев Александрович Тарасевич** (1868–1927), который после окончания Военно-медицинской академии в Петербурге, учебы на курсах и нескольких лет работы в лаборатории Мечникова в Париже приехал в Москву, где проявил себя как организатор системы здравоохранения. Как ученый Л. А. Тарасевич был признан в Париже и Берлине. После Октябрьской революции он остался в России и в 1918 г. создал контрольную станцию, ставшую затем Институтом контроля сывороток и вакцин, где был директором до самой смерти. Научная деятельность Л. А. Тарасевича была связана с повышением эффективности прививок, изучением гемолизинных бактерий, роли ретикуло-эндотелиальной системы в иммунитете, анафилаксии как иммунной реакции.

Существенный вклад в изучение малярии и других паразитарных болезней внес еще один яркий представитель Московской школы – **Евгений Иванович Марциновский** (1874–1934). Он по праву считается одним из основателей медицинской протозоологии (он первым начал ее преподавать как отдельную дисциплину). В 1920 г. Марциновский организовал в Москве Институт медицинской паразитологии и тропической медицины, ныне носящий его имя. Под его руководством разрабатывались и осуществлялись программы по борьбе с малярией на территории СССР; его труды по малярии, лейшманиозам, спирохетозам, по выявлению роли членистоногих в переносе возбудителей инфекционных заболеваний признаны во всем мире.

Следует отметить, что и другие российские микробиологи внесли существенный вклад в развитие мировой медицинской протозоологии. В частности, **Федор Александрович Леш** (1840–1903) был первым, кто описал амёбную дизентерию в 1873 г. и экспериментально доказал, что именно амёбы являются возбудителем этой болезни. Честь открытия еще одного возбудителя протозооной инфекции – лейшмании – также принадлежит российскому ученому **Петру Фокичу Боровскому** (1863–1932). Работая в Ташкенте по изучению распространенной тогда болезни «пендинская язва», он в 1898 г. описал ее возбудителя и доказал его принадлежность к типу Простейшие.

Одним из лидеров Петербургской школы бактериологов был **Даниил Кириллович Заболотный** (1866–1929). Уроженец Украины, он после окончания естественного факультета Новороссийского университета в Одессе и медицинского факультета в Киеве два года проработал на Одесской бактериологической станции, получив возможность общения с уже состоявшимися специалистами в обла-

сти изучения патогенных бактерий Н. Ф. Гамалеей, Я. Ю. Бардахом и И. И. Мечниковым. Свою приверженность делу борьбы с инфекционными заболеваниями Заболотный продемонстрировал еще в годы обучения в Киевском университете. В 1883 г. совместно с **Иваном Григорьевичем Савченко** (1862–1932), впоследствии также ставшим видным российским бактериологом и иммунологом, он продемонстрировал на себе возможность прививки против холеры путем перорального введения термически инактивированной культуры холерного вибриона. Подвергнув себя такой процедуре, Заболотный и Савченко, рискуя жизнью, специально посещали холерных больных, чтобы убедиться в развитии иммунитета. Уже работая врачом в Киевском военном госпитале, в 1897 г. Д. К. Заболотный отправился в составе русской экспедиции по изучению чумы и холеры в Индию и Аравию. Далее, после переезда в Петербург, он был участником экспедиций по борьбе с чумой и холерой в Монголии, Китае, Забайкалье (1898), Персии, Аравии, Месопотамии (1899), Шотландии (1900), в киргизских и донских степях, Поволжье, Туркестане (1906–1909), Маньчжурии (1910–1913) и др.

При этом Д. К. Заболотный успевал заведовать лабораторией в бактериологическом отделе Института экспериментальной медицины в Петербурге и организованной им первой в России самостоятельной кафедрой микробиологии в Женском медицинском институте, где он проработал 30 лет. За эти годы его труды по эпидемическому распространению чумы и холеры снискали ему признание мировой научной общественности и легли в основу мер по предупреждению эпидемий этих особо опасных заболеваний. В результате проведенных Д. К. Заболотным исследований были выяснены пути распространения чумы, способы заражения, доказана роль диких грызунов в распространении чумы среди людей, разработаны методы вакцинации и применения противочумных лечебных сывороток. При его непосредственном участии были организованы противочумные лаборатории в различных регионах Азии. В течение многих лет Д. К. Заболотный изучал также холерные эпидемии и принимал активное участие в экспедициях по борьбе с холерой, малярией и тифом, с 1903 г. занимался этиологией сифилиса и изучением его патогенеза.

С 1920 по 1923 г. Д. К. Заболотный работал в Одессе, где организовал первую в стране кафедру эпидемиологии при Одесском медицинском институте и первым в мире начал преподавание эпидемиологии как самостоятельной дисциплины. В 1923 г. после возвращения в Ленинград он стал заведовать кафедрой микробиологии в Военно-медицинской академии, а в 1928–1929 гг., будучи избранным президентом АН УССР, организовал в Киеве Институт микробиологии и эпидемиологии, который в настоящее время носит его имя.

К Петербургской школе принадлежит и закончивший Военно-медицинскую академию **Николай Яковлевич Чистович** (1860–1926), который, защитив диссертацию по кардиологии, с 1887 г. начал заниматься инфекционными болезнями, прошел стажировки в Берлине и Париже, стал профессором кафедры заразных болезней родной ему академии и одновременно заведующим кафедрой Женского медицинского института. Широко известны его труды по крупозной пневмонии, туберкулезу, холере и проблемам бактерионосительства, а также учебник по частной патологии и терапии внутренних болезней.

Еще одна яркая личность в истории российской медицинской микробиологии — это **Николай Федорович Гамалей** (1859–1949). Интерес к бактериологии заро-

дился у него в годы обучения в Военно-медицинской академии в Петербурге, куда он поступил 1881 г. после окончания Новороссийского университета в Одессе. Преподававшие в то время в академии светила медицинской науки С. П. Боткин, В. В. Пашутин поддерживали зародышевую теорию происхождения инфекционных болезней и считали необходимым развитие исследований в этом направлении. После возвращения в Одессу, работая ординатором в клинике нервных болезней О. О. Мочутковского, Гамалея устраивает у себя дома микробиологическую лабораторию и начинает сотрудничество с И. И. Мечниковым, с трудами которого по фагоцитозу он уже был знаком. По просьбе Мечникова он берется за выращивание бактериальных культур для экспериментов по фагоцитозу, ради чего самостоятельно, читая соответствующие статьи и руководства, обучается методикам работы с микроорганизмами. Это и стало для молодого медика первым шагом на пути превращения обычного ординатора в специалиста мирового уровня в области медицинской микробиологии. В это время в Париже Пастер начинает прививание от бешенства, и уже имевший авторитет в медицинских кругах Мечников рекомендует Обществу врачей и естествоиспытателей кандидатуру Гамалеи для стажировки в Пастеровской лаборатории. После возвращения из Парижа Н. Ф. Гамалея организует Пастеровскую станцию в Одессе, первым директором которой был И. И. Мечников. Помимо выполнения основной задачи — прививание от бешенства — на базе этого учреждения разворачиваются исследования по другим опасным инфекционным заболеваниям: чуме, холере, туберкулезу, сибирской язве. Благодаря организаторским способностям Я. Ю. Бардаха и Н. Ф. Гамалеи, которые после отъезда Мечникова за границу руководили работой Одесской станции, она становится одним из признанных в мире центров по борьбе с инфекциями.

Несмотря на неоднократные приглашения Пастера переехать в Париж, Н. Ф. Гамалея остается в России и несколько лет посвящает изучению эпидемий холеры. В ходе этих исследований он установил водный путь заражения и указал способ предохранения населения России через упорядочение водоснабжения в нескольких узловых пунктах на пути распространения холеры из Средней Азии. В эти же годы Н. Ф. Гамалея открыл у птиц вибрион, схожий, как он доказал в дальнейшем, с холерным, и назвал его вибрионом Мечникова. Все это легло в основу его докторской диссертации «Этиология холеры с точки зрения экспериментальной патологии», которую он защитил в Петербурге в 1892 г.

В 1899 г. Н. Ф. Гамалея организовал в Одессе Бактериологический институт и, будучи его директором до 1912 г., руководил работами по предотвращению вспышек чумы, холеры, сыпного тифа. Опираясь на результаты своих исследований, он ввел в практику противоэпидемических мероприятий дератизацию и дезинсекцию. В 1912 г. Гамалея возглавил Государственный оспопрививательный институт имени Дженнера в Петербурге, где разработал новый метод получения противооспенной вакцины, подготовил программу введения в практику профилактического прививания против сыпного тифа и туберкулеза, добился обязательной дезинсекции для ночлежных домов Петрограда. Считая, что грамотность широких слоев населения в отношении соблюдения санитарных норм крайне важна

для борьбы с эпидемиями, он в 1912–1913 гг. на свои средства издавал журнал «Гигиена и санитария».

После Октябрьской революции Н. Ф. Гамалея продолжал работать на посту директора института и в период Гражданской войны руководил противоэпидемическими мероприятиями. В 1919 г. по его рекомендациям в России было введено обязательное прививание против оспы.

В последующие годы Н. Ф. Гамалея принимал деятельное участие в формировании общей системы борьбы с инфекционными заболеваниями в СССР и с 1930 по 1938 г. руководил головным учреждением в системе здравоохранения – Центральным институтом эпидемиологии и микробиологии в Москве, который теперь носит его имя. С 1939 г. он заведовал кафедрой микробиологии во 2-м Московском медицинском институте и лабораторией в Институте микробиологии и эпидемиологии Академии медицинских наук.

Помимо активной организаторской и практической деятельности, Н. Ф. Гамалея проявлял себя как талантливый ученый. Благодаря своим исследованиям по фильтрующимся вирусам животных, возбудителям холеры, гриппа и туберкулеза; созданию способа культивирования микобактерий; работам по характеристике дифтерийного токсина он стал одним из лидеров мировой медицинской микробиологии первой половины XX в.

Хочется отметить вклад в развитие медицинской микробиологии в советский период Павла Феликсовича Здродовского (1890–1976, профилактика и лечение риккетсиозов), Льва Александровича Зильбера (1894–1966, выделение возбудителя клещевого энцефалита), Анатолия Александровича Смородинцева (1901–1986, создание вакцины против клещевого энцефалита), Зинаиды Виссарионовны Ермольевой (1898–1974, создание препаратов лизоцима и бактериофагов для терапии, а также отечественных антибиотиков), Владимира Дмитриевича Тимакова (1905–1977, работы по патогенным микоплазмам, генетике патогенных бактерий).

# 1. УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

---

Слово «инфекция» (от лат. *infectio*) в дословном переводе означает «заражение». Однако в современной нам медицинской и биологической литературе этот термин может употребляться в нескольких значениях. Это обязательно следует учитывать и трактовать понятие «инфекция» в зависимости от контекста.

Самая широко употребляемая и по современным представлениям наиболее правильная трактовка следующая. **Инфекция — это эволюционно сложившееся взаимодействие организма-хозяина и патогенного организма, реализующееся при внедрении патогена во внутреннюю среду хозяина. Синонимом термина «инфекция» в данной трактовке является термин «инфекционный процесс».**

Как правило, термин «инфекция» употребляется медиками в тех случаях, когда патогенными организмами являются бактерии, вирусы или грибы. Если же в качестве патогена выступают одноклеточные животные или паразитические черви, в медицинской литературе традиционно употребляют термин «инвазия».

Как видно из приведенной выше формулировки, с общебиологической точки зрения инфекция (инфекционный процесс) — это проявление симбиотических отношений. Подобный подход к пониманию инфекций вытекает из того, что каждый конкретный вид организмов поражается в течение жизни только представителями конкретных видов патогенов. И наоборот, все известные науке ведущие паразитический образ жизни виды способны поражать представителей только конкретных видов. Образно говоря, в природе нет места беспорядочным инфекционным процессам, здесь все подчинено условному девизу «каждому паразиту — свой хозяин». Естественно, что объяснить это можно только с позиций длительной совместной эволюции видов, в ходе которой виды организмов-хозяев приобретали специфические защищающие их от паразитов приспособления, а паразитические виды — специфические приспособления для преодоления такой защиты.

Еще одним доводом в пользу того, чтобы считать инфекцию проявлением симбиотических взаимоотношений, является всеобщность этого явления. Инфекции имеют место у всех организмов с клеточным строением: бактерии поражаются вирусами, одноклеточные эукариоты – вирусами и бактериями, многоклеточные эукариоты – вирусами, бактериями, одноклеточными эукариотами, паразитическими грибами и многоклеточными животными. Фактически любой организм, обладающий внутренней средой, подвержен инфекциям.

Таким образом, инфекция – это всегда взаимодействие, противоборство как минимум двух организмов. Поэтому достаточно часто употребляемая в медицинской литературе трактовка термина «инфекция» как патогенного организма (например, «в организм попала инфекция») неверна.

Неверным также является и использование термина «инфекция» как синонима термина «инфекционная болезнь». Болезнь – это вызванное чем-либо нарушение нормальных физиологических функций организма. В тех случаях, когда причиной таких нарушений является действие патогена, болезнь называют инфекционной. Согласно современным представлениям инфекции далеко не всегда протекают в форме болезни. В тех случаях, когда у организма-хозяина не проявляется видимых симптомов, медики, ветеринары и фитопатологи пишут о бессимптомной инфекции или микробоносительстве. Если же симптомы поражения организма-хозяина проявляются, такую инфекцию принято называть манифестной. Кроме того, следует помнить, что даже при манифестной инфекции имеют место определенные периоды, когда симптомы не выражены. Такими периодами являются инкубационный, а в некоторых случаях и период реконвалесценции (выздоровления). Фактически инфекционная болезнь – это лишь один из периодов инфекции, но, тем не менее, исторически сложилось так, что в медицинской литературе иногда произвольно ставят знак равенства между двумя этими терминами.

Например, при описании в учебниках по медицине различий между инфекционными и другими болезнями практически всегда пишут, что **инфекционные болезни: а) отличаются обязательным наличием во внутренней среде болеющего живого возбудителя; б) имеют скрытый (инкубационный) период; в) характеризуются заразностью; г) в ходе и результате инфекционной болезни проявляется иммунный ответ.** Более того, в некоторых учебных пособиях динамику инфекционного процесса описывают под заголовком «Периоды инфекционной болезни». Все это следует учитывать при чтении соответствующей литературы.

## **1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИЙ И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Поскольку, как уже упоминалось выше, инфекции относятся к широко распространенным биологическим явлениям, они, несмотря на наличие общих основных черт, отличаются выраженным многообразием. Для описания этого многообразия с конца XIX в. пытались использовать различные подходы, однако единой стройной классификации инфекций не существует до сих пор. Причиной этого является не только множественность самих инфекций, но и разнообразие критериев, которые закладывались в основу таких классификаций. Поэтому в насто-

ящее время в научной литературе используется множество терминов, отражающих те или иные характеристики инфекций. Их принято называть **формами (или видами) инфекции**.

Поскольку в инфекционном процессе обязательно участвует как минимум два вида организмов, один из которых является хозяином, а другой — паразитом для этого хозяина, вполне обосновано разделение инфекций по систематической принадлежности участников. С этой точки зрения **в зависимости от организма-хозяина выделяют: инфекции бактерий, грибов, растений, животных** и, в силу их особой значимости, **инфекции человека**. **В зависимости от патогена (паразита)** инфекции бывают *вирусные, бактериальные, вызываемые грибами (микозы), вызываемые одноклеточными эукариотами (протозоозы), вызываемые многоклеточными паразитическими животными (гельминтозы)*.

**В зависимости от количества участвующих в инфекционном процессе видов возбудителей** инфекции принято делить на *моно- и полиинфекции*. В медицинской литературе полиинфекции чаще всего называют *смешанными инфекциями* или *микст-инфекциями*. Классическим примером смешанной инфекции является травматический поликлостридиоз, известный как газовая гангрена. Это заболевание бактериальной этиологии возникает как результат совместной атаки на мышечную ткань представителей четырех видов клостридий. При этом особо подчеркивается, что в этом случае речь идет о едином инфекционном процессе, развивающемся только при одновременном попадании в организм бактерий нескольких патогенных видов.

Необходимость подобного акцентирования связана с тем, что иногда в организме хозяина могут одновременно протекать несколько независимых инфекционных процессов, вызванных разными видами возбудителей. В этом случае имеет место не смешанная инфекция (полиинфекция), а случайное сочетание нескольких моноинфекций. Как правило, при возникновении такого сочетания существует разница во времени возникновения и времени протекания отдельных периодов каждой из инфекций, поэтому для обозначения проявившейся позднее инфекции будет применен термин «*вторичная инфекция*».

Довольно близким по смыслу к вышеописанному кажется термин «*суперинфекция*», однако в медицинской литературе он имеет совершенно другое содержание. Суперинфекция — это дополнительное инфицирование организма тем же возбудителем, который сейчас определяет инфекционный процесс. Суперинфекцию следует отличать от *реинфекции* — инфицирования тем же самым возбудителем, но уже после окончания ранее вызванного инфекционного процесса, что возможно при низком уровне иммунного ответа после предшествующей инфекции. Третья форма инфекции, связанная с возбудителем одного и того же вида, называется *рецидивом*. При рецидиве в организме-хозяине, находящемся уже на стадии выздоровления после перенесенной болезни, без дополнительного инфицирования наблюдается возврат к периоду разгара болезни, что проявляется в обострении уже угасающих симптомов. Как следствие, суперинфекции и рецидивы продлевают в целом инфекционный процесс и хорошо регистрируются при быстро протекающих заболеваниях.

Если же рассматривать инфекции именно **по длительности протекания**, то здесь медики выделяют *острые, подострые, хронические* и *медленные* инфекции. Как пра-

вило, большинство инфекций протекают как острые (один месяц), за который реализуются все периоды инфекционного процесса. Если инфекционный процесс удлинится до трех месяцев, такие инфекции считают подострыми, а при его протекании свыше трех месяцев – хроническими.

В свою очередь, хронические инфекции делят на *первично-хронические* и *вторично-хронические*. Первично-хронические инфекции изначально протекают так, что проявление первых симптомов наблюдается через несколько месяцев, а полная симптоматика выражается всегда после трех месяцев с момента инфицирования. Причем такое течение инфекционного процесса проявляется у всех особей чувствительного вида, а это значит, что оно обусловлено свойствами возбудителей, которые всегда являются облигатно-патогенными. Примеры таких инфекций – сифилис, риносклерома, озена, трипаносомозы, лейшманиозы, большинство микозов, а из вирусных – герпес.

Вторично-хронические инфекции развиваются не у всех инфицированных и по сути своей являются не обязательным продолжением острых инфекций, что позволяет некоторым авторам относить их к категории остро-хронических. Они вызываются чаще условно-патогенными микроорганизмами, и переход процесса в хроническую форму, как правило, объясняется недостаточным проявлением защитных сил организма-хозяина. Причем в зависимости от состояния инфицированного организма вызываемые такими возбудителями болезни могут протекать либо как острые, либо сразу как хронические, либо двухфазно – острая, перетекающая затем в хроническую. Наиболее известные примеры – ангины стрептококковой или стафилококковой этиологии.

Особо приходится остановиться на инфекциях, протекание которых определяется годами и десятилетиями. Именно их называют в литературе медленными или медленнотекущими. Из имеющих клеточное строение микроорганизмов такие инфекционные процессы вызывают микобактерии – возбудители лепры и туберкулеза. По мнению ряда авторов, эти микобактериальные инфекции не следует выделять из числа обычных первично-хронических, в отличие от некоторых инфекционных болезней, вызываемых вирусами (хронический инфекционный мононуклеоз, прогрессирующая врожденная краснуха, пансклерозирующий энцефалит) или прионами (куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба). Тем не менее другие авторы выделяют в группу медленных инфекций бактериальной этиологии не только лепру и туберкулез, но и сифилис, склерому, сап.

Классифицируют инфекции также и **по степени проявления симптомов** в ходе инфекционного процесса. Если по мере развития инфекции после инкубационного периода наблюдаются признаки нарушения каких-либо физиологических функций или хотя бы проявляется защитная реакция в форме воспаления, следует считать такую инфекцию *манифестной*. И наоборот, при наличии во внутренней среде возбудителя и отсутствии подобных изменений говорят о *бессимптомной инфекции*. Иногда при описании слабовыраженной манифестной инфекции употребляют термин «*стертая инфекция*». Как правило, при таких формах инфекции медики оказываются не в состоянии поставить даже первичный предварительный диагноз до получения результатов микробного анализа.

Возможно также выделение форм инфекции **в зависимости от ее происхождения** (иногда пишут «от пути или от механизма возникновения»). Здесь различают *экзо-*

*генные, эндогенные и аутоинфекции.* Экзогенные инфекции являются результатом проникновения во внутреннюю среду организма-хозяина возбудителя, изначально отсутствующего в составе его нормальной микробиоты. Под нормальной микробиотой (ранее писали и иногда пишут до сих пор «микрофлорой») понимают длительно сожительствующие с макроорганизмом виды микроорганизмов, обитающие на поверхности кожи и слизистых оболочек, но не во внутренней среде. Эндогенные инфекции вызываются условно-патогенными представителями нормальной микробиоты, которые по тем или иным причинам (чаще всего при ослаблении защитных барьеров макроорганизма) самостоятельно проникают во внутреннюю среду. Этот термин очень близок к термину «аутоинфекция», и их часто используют как синонимы, но, по мнению ряда авторов, их следует различать. В этом случае аутоинфекциями следует считать такие варианты эндогенной инфекции, которые возникают при механическом переносе условно-патогенных микроорганизмов из состава собственной микробиоты из их обычных мест обитания на те участки тела, где по тем или иным причинам отсутствует или ослаблен защитный комплекс, препятствующий проникновению во внутреннюю среду. Примерами такого инфицирования может быть перенос стафилококков из носовой полости или энтеропатогенных кишечных палочек из толстого кишечника на раневую поверхность либо роговицу глаза при уменьшенном количестве лизоцима в слезной жидкости. Те, кто выделяют аутоинфекцию как отдельную форму, подчеркивают, что не следует распространять этот термин на случаи, когда возбудитель из первичного очага инфекции переносится в другое место и вызывает там инфекционный процесс. Для такого возникновения очагов инфекции предложен и используется другой термин — «*метастатическая инфекция*», происходящий от понятия «метастазирование» (т. е. распространение лимфой или кровью) микроорганизмов.

Принято разделять инфекции и **в зависимости от распространения инфекционного процесса в организме хозяина.** Здесь используются два подхода. Первоначально инфекции делят на *местные (очаговые, локальные)* и *общие (генерализованные)*. В первом случае возбудитель в ходе всего времени протекания инфекционного процесса локализуется в каком-либо одном органе или системе органов. При этом принято выделять (применительно к многоклеточным животным и человеку) *эписоматические* (поражения кожных покровов и наружных слизистых оболочек) и *эндосоматические* (поражения внутренних органов).

В свою очередь, эндосоматические инфекции могут различаться в зависимости от того, какие именно органы или системы в наибольшей степени поражаются в ходе инфекции. С этой точки зрения среди инфекций высших животных и человека различают *инфекции пищеварительного тракта (кишечные)*, *инфекции дыхательной системы (респираторные)*, *инфекции мочеполовой системы (урогенитальные)*, *инфекции системы крово- и лимфообращения (кровяные)*, *инфекции нервной системы* и *инфекции опорно-двигательной системы*.

Как правило, эти формы инфекции определяются свойствами возбудителя, и прежде всего теми из них, которые позволяют преодолевать защитные свойства организма, не одинаково выраженные в различных тканях и органах. Можно сказать, что приуроченность конкретных микроорганизмов к обитанию в определенных тканях и органах — это результат параллельно протекавшей эволюции тех видов, которые получили способность поражать данный вид организмов-хозяев.

Это наглядно подтверждается наличием у каждого возбудителя специфических **входных ворот инфекции**. Под этим термином понимают те конкретные участки поверхности макроорганизма, через которые возбудитель проникает естественным путем без предшествующего травматического повреждения покровов. Например, попавшие на неповрежденную поверхность кожи возбудители кишечных инфекций не способны вызвать инфекционный процесс, а вызывающие респираторные заболевания бактерии, как правило, не поражают пищеварительный тракт. Однако следует помнить, что у многих возбудителей имеется несколько входных ворот, и в зависимости от того, какие ворота были использованы, могут возникать различные формы инфекции. В частности, медицинским микробиологам в свое время стоило немалого труда доказать, что кишечная, легочная и кожная формы сибирской язвы или чумы являются следствием инфицирования одним и тем же возбудителем, осуществлявшимся через различные входные ворота.

Генерализованные инфекции – это инфекции кровеносной системы, которые могут возникать либо сразу как таковые при изначальном проникновении возбудителя в кровь, либо в результате перехода локальной инфекции в генерализованную. В свою очередь, среди генерализованных инфекций различают *микробоемию* (которую с учетом систематической принадлежности возбудителя называют *вирусемией*, *протозооэмией* и *бактериемией*), *септицемию* (*сепсис*) и *септикопиемию*. Отличия между этими тремя формами генерализованных инфекций заключаются в следующем. При микробоемии попадающий в кровь из первоначального места локализации возбудитель в ней не размножается. Если же защитные свойства крови ослаблены и возбудитель увеличивает свою численность, будет иметь место септицемия. В том случае, когда разносимый кровью возбудитель проникает из кровотока в другие, ранее не пораженные органы и вызывает там образование гнойных очагов, генерализованная инфекция будет квалифицироваться как септикопиемия (от лат. *puos* – гной). Особой формой генерализованной инфекции условно может считаться и *токсинемия*, при которой в кровь из места локализации возбудителя поступают только его токсины, но при этом наблюдаются признаки общего поражения всего организма. Часто имеет место сочетание бактериемии или септицемии с токсинемией, которое при массовом поступлении в кровь возбудителей и их токсинов может принимать наиболее тяжелую форму, известную как *токсико-септический шок*.

С локализацией возбудителя в организме в ходе инфекционного процесса тесно связано **разделение инфекций по путям или способам инфицирования**. Для возбудителей, у которых входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательной системы, основные способы инфицирования – воздушно-капельный и воздушно-пылевой, что позволяет использовать в отношении вызываемых ими процессов термины «*воздушно-капельная*» или «*воздушно-пылевая инфекция*». Если возбудитель передается с употребляемой пищей или водой – это *алиментарная инфекция*; если с помощью переносчиков (преимущественно представителями типа Членистоногие) – это *трансмиссивная инфекция*; если при непосредственном контакте с болеющим организмом – *контактная инфекция*; если через общие с больным предметы обихода – *контактно-бытовая инфекция*; если в процессе половых сношений – это *половая инфекция*; если возбудитель попадает в организм при использовании нестерильного медицинского оборудования (шприцев, систем переливания крови, катетеров и т. д.) – *ятрогенная инфекция*.

Также с эпидемиологической точки зрения различают **формы инфекции в зависимости от источника и места инфицирования**. Если источник возбудителя — больной человек — это *антропонозная инфекция*, или *антропонозы*; если болеющее животное — *зоонозная инфекция*, или *зооноз*. В тех случаях, когда источником возбудителя являются неживые объекты окружающей среды (например, почва как источник спор возбудителя столбняка), говорят о *сапронозных инфекциях*, или *сапронозах* (от греч. *sapros* — мертвый, неживой).

Если возбудитель постоянно обитает в организмах животных, но способен поражать и организм человека, вызываемые им инфекции у людей называют *антропозоонозами*. Некоторые *антропозоонозные инфекции* практически не передаются от человека к человеку, например туляремия. Другие, например чума, почти всегда начинаются с контакта человека и больного животного, но затем имеют эпидемическое распространение в ходе контактов здоровых людей с заболевшими. Но в любом случае, если резервуаром возбудителя болезни служат популяции диких животных, инфекцию по месту первичного инфицирования людей назовут *природно-очаговой*. Если же заражение людей происходит в обычных бытовых условиях, то вне зависимости от источника инфицирования инфекцию отнесут к *внебольничным*. Такое разделение связано с тем, что во многих лечебных учреждениях стационарного типа довольно часто имеют место массовые инфекционные заболевания людей, которые и называют *больничными* или *госпитальными инфекциями*.

Помимо вышеописанного разделения инфекций на виды (или формы), в медицинской практике используется **классификация инфекционных болезней**. Она является частью **МКБ** (в англ. варианте ICD) — **Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем** (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), — которая используется как статистическая и классификационная основа для систем здравоохранения в отдельных странах. МКБ представляет собой нормативный документ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, англ. *World Health Organization, WHO*) для систематизированной регистрации, анализа, интерпретации и сравнения данных о смертности и заболеваемости, полученных в разных странах или регионах. **Всемирная организация здравоохранения**, основанная в 1948 г., — специальное агентство Организации Объединенных Наций (ООН), ныне состоящее из представителей 193 государств-членов; главная функция — решение международных проблем здравоохранения и охрана здоровья населения мира. Согласно Уставу ВОЗ членами этой организации могут быть и страны, не являющиеся членами ООН.

Страны — члены ВОЗ используют МКБ как основу для построения собственных статистических систем в структуре здравоохранения, что позволяет до определенной степени унифицировать и координировать усилия по борьбе с любыми заболеваниями, но особенно это важно для борьбы с инфекционными болезнями, для которых, как известно, границ не существует. Осуществляемая ВОЗ координация во второй половине XX в. позволила существенно улучшить общепланетарный контроль за распространением возбудителей инфекций, основы которого были заложены еще в конце XIX в. на заре развития медицинской микробиологии.

Начиная с 1893 г. МКБ (тогда она называлась Международным перечнем причин смерти или Классификацией Бертильона) вводилась в странах Европы и Се-

верной Америки, а в 1898 г. было внесено предложение сделать эту классификацию всеобщей и пересматривать ее содержание каждые 10 лет. В 1948 г., уже под эгидой ВОЗ, на Шестом пересмотре эта классификация была расширена за счет включения в нее состояний, не приводящих к летальному исходу, и фактически приняла вид, близкий к современному.

Все болезни в этой классификации были разделены на классы, внутри которых были выделены группы. Этот принцип сохранялся при всех последующих пересмотрах вплоть до Девятого. На международной конференции по Десятому пересмотру Международной классификации болезней, состоявшейся в 1989 г. в Женеве, была принята алфавитно-цифровая система кодирования, предназначенная для преобразования словесной формулировки диагнозов в буквенно-цифровой код, который обеспечивает удобство хранения, извлечения и анализа данных.

В этой системе каждому заболеванию соответствует четырехзначная рубрика. Наименование рубрики состоит из буквы латинского алфавита и следующих за ней трех цифр. Последняя цифра отделена от предшествующих точкой и может отсутствовать. Она обозначает разновидность того или иного заболевания. Из 26 букв латинского алфавита использованы 25, буква U оставлена как резервная.

Во всех вариантах классификации имеющие способность к эпидемическому распространению инфекционные болезни рассматривались как наиболее опасные и составляли первый класс. В используемой в настоящее время МКБ-10 (Международная классификация болезней Десятого пересмотра) выделен 21 класс. Каждый класс обозначается римскими цифрами и имеет название. Интересующий нас класс I называется «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00–B99)» и включает в себя Кишечные инфекции (A00–A09); Туберкулез (A15–A19); Некоторые бактериальные зоонозы (A20–A 28); Другие бактериальные болезни (A30–A49); Инфекции, передающиеся половым путем (A50–A64); Другие болезни, вызываемые спирохетами (A65–A69); Другие болезни, вызываемые хламидиями (A70–A74); Риккетсиозы (A75–A79); Вирусные инфекции центральной нервной системы (A80–A89); Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки (A90–A99); Вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек (B00–B09); Вирусный гепатит (B15–B19); Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (B20–B24); Другие вирусные болезни (B25–B34); Микозы (B35–B49); Протозойные болезни (B50–B64); Гельминтозы (B65–B83); Педикулез, акариоз и другие инфекации (B85–B89); Последствия инфекционных и паразитарных болезней (B90–B94); Бактериальные, вирусные и другие инфекционные агенты (B95–B97); Другие инфекционные болезни (B99).

Пояснений требует группа B95–B97 — здесь перечислены возбудители болезней, которые классифицированы в других классах МКБ. Кроме того, в некоторых группах пока оставлены незанятыми буквенно-цифровые рубрики. Например, группа Кишечные инфекции (A00–A09) заканчивается на A09, следующая за ней группа Туберкулез начинается с A15. Это дает возможность введения в систему новых, пока еще не открытых или не до конца изученных, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Для болезней с неокончательно выясненными симпто-

матикой и свойствами возбудителя выделена группа В99. По мере изучения эти болезни будут переноситься в соответствующие группы, или для них будут создаваться новые. Это характеризует МБК как развивающуюся систему, над усовершенствованием которой ведется постоянная работа.

Начиная с апреля 2007 г. ведется подготовка к очередному пересмотру МКБ, для чего используются периодически организуемые ВОЗ совещания и специальный сайт в сети Интернет, на котором принимаются предложения всех заинтересованных лиц.

## 1.2. ДИНАМИКА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Несмотря на то что выражение инфекции всегда определяется свойствами конкретных возбудителей и их хозяев, в развитии большинства инфекционных процессов можно выделить сходные этапы.

Любой экзогенный инфекционный процесс начинается со **стадии инфицирования**. На этом этапе осуществляется контакт возбудителя с поверхностными структурами организма-хозяина или же (в случае раневых и трансмиссивных инфекций) непосредственно с элементами его внутренней среды. При взаимодействии с ненарушенными покровами макроорганизма определяющим моментом в развитии инфекционного процесса является место контакта. Как уже указывалось выше, конкретные возбудители используют соответствующие им **входные ворота**, т. е. те участки поверхности, при попадании на которые возбудитель имеет возможность преодолеть конститутивные факторы защиты хозяина. Говоря иными словами, если контакт возбудителя с не имеющими травматических повреждений покровами хозяина происходит вне характерных для этого паразита входных ворот, инфицирования не происходит.

Вторым существенным моментом в инфицировании является количество особей возбудителя (клеток или вирусных частиц). В результате многочисленных экспериментов по инфицированию восприимчивых хозяев теми или иными возбудителями было установлено, что даже при попадании в характерные для него входные ворота возбудитель должен иметь определенную численность. То количество микроорганизмов, которое может вызвать инфекционный процесс, принято называть **инфицирующей дозой (сокращенно ИД или ID)**.

Поскольку вероятность возникновения инфекционного процесса зависит не только от свойств возбудителя, но и от физиологического состояния каждой конкретной особи вида-хозяина, эксперименты по определению инфицирующих доз проводят не на одной особи, а на группе особей. При этом соблюдаются правила, принятые для определения вирулентности микроорганизмов, которые будут описаны далее. Поэтому часто, характеризуя свойства конкретных возбудителей, приводят не просто инфицирующую дозу, а **значение ИД<sub>50</sub> – того количества микроорганизмов, которое вызывает инфекционный процесс у 50 % взятых в эксперимент особей**.

Здесь следует особо подчеркнуть, что термин «инфицирующая доза» довольно часто используется несколько в иной трактовке, чем описано выше. Поскольку

попадающее в макроорганизм изначально количество особей возбудителя существенно сказывается на характере возникающего инфекционного процесса, при описании заболеваний пишут, например, так: «При высокой инфицирующей дозе имеет место сокращение продолжительности инкубационного периода и наблюдается более тяжелое протекание болезни». В этом случае речь идет не о характеризующей данный возбудитель инфицирующей дозе, а о количестве микроорганизмов, которое стало причиной болезни конкретного пациента.

Имеется и еще один нюанс, касающийся вызывающего инфекционный процесс количества возбудителей. Как уже указывалось выше, не любой инфекционный процесс приводит к развитию болезни. В случае возникновения так называемых бессимптомных инфекций или здорового микробоносительства инфицирование как начальный этап явно имеет место и доза, вызвавшая такой инфекционный процесс, является инфицирующей. Поэтому некоторые авторы используют еще термин «**критическая доза**», понимая под этим то количество микроорганизмов, которое в обязательном порядке приводит к развитию выраженного заболевания (манифестной инфекции). Как правило, критическая доза превышает инфицирующую для данного конкретного возбудителя.

С момента попадания возбудителя в соответствующие ему входные ворота и до появления первых фиксируемых отклонений в нормальном физиологическом состоянии макроорганизма принято отсчитывать **инкубационный период** в развитии инфекции. Именно из-за отсутствия видимых поражений этот же период имеет в медицине название «**скрытый период болезни**».

Ранее считалось, что с самого начала инкубационного периода имеет место поражающее воздействие патогена на организм хозяина, но из-за малочисленности возбудителя результаты этого воздействия не фиксируются пациентом как ухудшение самочувствия. По мере нарастания количества возбудителей (именно поэтому данный период и получил название «инкубационный») степень поражения нарастает, что и регистрируется в виде симптомов. Для вирусных инфекций описание происходящих в ходе инкубационного периода событий остается таким же и в настоящее время, но для вызываемых бактериями инфекционных процессов сейчас принята иная трактовка.

Основанием для этого стали сведения о наличии у бактерий, в том числе и патогенных, особой системы регуляции активности генов, связанной с плотностью популяций. Речь идет о так называемом чувстве кворума (от англ. quorum sensing), используемом бактериями для запуска тех или иных внутриклеточных процессов в определенное время. Суть такой регуляции заключается в продуцировании бактериями низкомолекулярных органических веществ, преимущественно из группы гомосеринлактонов, которые диффундируют из бактериальных клеток и накапливаются в окружающей среде. Концентрация таких молекул нарастает с увеличением количества продуцирующих их клеток (т. е. жизнеспособных), и при достижении ее определенного уровня осуществляется активация транскрипции соответствующих генов или оперонов. Это возможно потому, что в промоторных областях этих генетических детерминант имеются специфические последовательности, взаимодействующие с конкретными регуляторными белками. Связывание с такими белками молекул гомосеринлактонов приводит к изменению активности промоторных областей. К настоящему времени установлено, что продукция мно-

гих факторов патогенности и вирулентности бактерий также регулируется по описанному механизму. Это и стало основанием для следующей трактовки событий, происходящих в ходе инкубационного периода.

Попавшие в характерные для себя входные ворота патогенные бактерии в первые часы или даже дни пребывания здесь не выделяют веществ, способных оказывать выраженное повреждающее действие на клетки и ткани хозяина. Причем делают они это, если можно так выразиться, умышленно. Для объяснения такого поведения патогена можно провести аналогии с тактикой и стратегией военных действий. Такое сравнение вполне уместно, поскольку инфекционный процесс — это постоянное противоборство хозяина и паразита. Итак, стратегическая задача патогена — проникнуть во внутреннюю среду и максимально использовать ее для собственной жизнедеятельности. Стратегическая задача хозяина — не допустить в свою внутреннюю среду никого и ничего, что может нарушить ее постоянство (гомеостаз). Для решения своих стратегических задач каждый из противников в ходе совместно протекавшей эволюции получил определенные приспособления: у патогена это набор факторов вирулентности и патогенности, у хозяина — постоянно действующая непроницаемость покровов и дополнительные конститутивные (например, фагоцитоз и воспаление) и индуцибельные (иммунный ответ) защитные реакции.

Теперь остановимся на тактике как путях реализации стратегических задач. Для макроорганизма с энергетической и материально-затратной точек зрения наиболее выгодно в постоянном действии поддерживать только непроницаемость покровов, а дополнительные реакции включать только в ответ на повреждающее действие стремящегося проникнуть во внутреннюю среду паразита. Это и есть тактика хозяина.

Патоген же придерживается несколько иной тактики, выработанной уже как ответ на тактические действия противника. Каждая клетка популяции патогена эволюционно приспособлена преодолевать покровы и противостоять защитным силам макроорганизма, но в одиночку справиться с массивной обороной не сможет ни одна бактерия. Сломать эту оборону может только быстрый одномоментный удар миллиардов слаженно действующих клеток. Ситуация, при которой именно миллиарды клеток одного вида патогена одновременно инфицируют макроорганизм, крайне маловероятна. Что остается в тактическом плане патогену? Пробраться, пусть и малыми силами, и закрепиться на поверхности тела хозяина, наращивая свою численность до нужной. Самое важное при этом — не индуцировать проявления защитных реакций хозяина.

И, как мы теперь знаем, бактерии в полной мере освоили эту тактику. Оказавшись во входных воротах (а именно там они и находят условия для размножения, точнее, именно поэтому мы и считаем это место входными воротами), бактерии размножаются, определяя при этом свою численность через накопление гомосеринлактонов как сигнальных молекул. Только когда этих молекул будет достаточно, одновременно во всех клетках данной популяции начнут вырабатываться факторы патогенности, и хозяину их суммарное воздействие преодолеть будет гораздо труднее, поскольку для разворачивания всех своих защитных механизмов макроорганизму требуется некоторое время.

Именно в инкубационный период решается, будет ли иметь продолжение инфекционный процесс. В тех случаях, когда макроорганизм справляется с популяцией патогена еще до достижения ею необходимой численности (например, за счет лизоцима в отделяемом слизистых оболочек) или же быстро включает весь комплекс защитных реакций после начала массивной атаки (например, реализуя вторичный иммунный ответ за счет клеток иммунной памяти), инфекционный процесс заканчивается на стадии инкубационного периода. Здесь следует учитывать, что окончанием инфекционного процесса следует считать полное исчезновение патогена из организма, а не отсутствие каких-либо симптомов, поскольку и бессимптомная инфекция, и так называемое здоровое, т. е. возникшее без предшествующей болезни, микробоносительство являются формами инфекции.

Сравнивая продолжительность инкубационных периодов при различных инфекционных заболеваниях, медики давно пришли к выводу, что она в наибольшей степени зависит от свойств патогена. При инфицировании находящегося в нормальном физиологическом состоянии организма различными видами возбудителей длина инкубационного периода может исчисляться часами, сутками, неделями, месяцами и даже годами (табл. 1).

Таблица 1

Инкубационные периоды некоторых болезней

Заболевание	Возбудитель	Продолжительность периода в сутках*		
		мин.	средн.	макс.
<b>Кишечные инфекции</b>				
Брюшной тиф	<i>Salmonella Typhi</i>	7	14	21–28
Паратиф А	<i>Salmonella Paratyphi A</i>	2	8	14
Сальмонеллез	<i>Salmonella spp.</i>	2–3 ч	6–24 ч	1–2
Паратиф В	<i>Salmonella Schottmuelleri</i>	3	6	15
Дизентерия	<i>Shigella dysenteriae</i>	2	3	7
Холера	<i>Vibrio cholerae</i>	2–3 ч	3–5	6
Ботулизм	<i>Clostridium botulinum</i>	2–3 ч	1–2	10
Колиэнтериты	<i>Escherichia coli</i>	1	3–6	22
Бруцеллез	<i>Brucella abortus</i>	7	14	14–30
<b>Инфекции дых. путей</b>				
Скарлатина	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	5–7	12
Дифтерия	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2	5	10
Коклюш	<i>Bordetella pertussis</i>	2	9	15
Менингит эпидемич.	<i>Neisseria meningitidis</i>	2–3 ч	2–3	7
Туберкулез легочный	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	?	15–30	неск. лет
Лепра	<i>Mycobacterium leprae</i>	1 год	3–5 лет	8 лет

Заболевание	Возбудитель	Продолжительность периода в сутках*		
		мин.	средн.	макс.
<b>Кровяные инфекции</b>				
Сыпной тиф	<i>Rickettsia prowazekii</i>	5	10–14	21
Возвратный тиф	<i>Borrelia recurrentis</i>	2	5–7	14
Возвратный тиф клещевой	<i>Borrelia sogdianum</i>	5	7	10
Орнитоз	<i>Chlamydia psittaci</i>	7	10	15–25
Ку-лихорадка	<i>Coxiella burnetii</i>	14	19–20	26
Чума	<i>Yersinia pestis</i>	2–3 ч	3–4	9–10**
Туляремия	<i>Francisella tularensis</i>	1	3–8	21
<b>Инфекции покровов</b>				
Гонорея	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	3	14–21
Сифилис	<i>Treponema pallidum</i>	10	21	50–90
Столбняк	<i>Clostridium tetani</i>	1	7–10	40
Газовая анаэробная инфекция	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. histolyticum</i>	1	3	–
Сибирская язва	<i>Bacillus anthracis</i>	2–3 ч	1–3	8

\*Если продолжительность составляет часы или годы, это указано в соответствующей ячейке.

\*\*У вакцинированных и при введении сыворотки или стрептомицина – до 12 сут.

Сведения о длительности инкубационных периодов имеют существенное практическое значение. Опираясь на них, медики планируют и осуществляют противоэпидемические мероприятия (например, наблюдение контактных лиц и карантин) и терапию потенциально зараженных. Приводимые в справочниках сведения обычно отражают среднюю продолжительность инкубационных периодов, но следует учитывать, что в отдельных случаях они могут существенно укорачиваться (как правило, при инфицировании дозами, сильно превышающими критические) или удлиняться.

Следующим этапом инфекционного процесса может быть **продромальный период (период предвестников болезни)**. Слова «может быть» использованы здесь не случайно, поскольку при некоторых инфекционных заболеваниях этот период практически не выражен. Даже для тех болезней, где он, как правило, наблюдается, его наличие или отсутствие может зависеть как от вызвавшей процесс дозы возбудителя, так и от состояния макроорганизма. Для этого периода характерны симптомы общего недомогания (незначительное повышение или понижение температуры тела, потеря аппетита, кратковременное головокружение и т. п.), которые отличаются от типичных симптомов данного заболевания. Длительность продромальных периодов, если таковые проявляются, колеблется в широких пределах и не является постоянной для конкретных инфекционных процессов.

За продромальным периодом следует **период разгара (основных проявлений) болезни**, в ходе которого проявляются (при типичной форме манифестной инфекции) наиболее характерные симптомы данного заболевания. Для практической медицины описание этих симптомов и возможных отклонений от их типичного проявления имеют наибольшее значение, так как позволяют еще до результатов микробиологического анализа поставить предварительный диагноз и определить интенсивность и характер терапии. Если инфекционный процесс достиг в своем развитии данного периода, это свидетельствует о продолжающемся увеличении численности возбудителя, но уже (в отличие от инкубационного периода) во внутренней среде макроорганизма. Как правило, при большинстве инфекционных заболеваний именно в этот период наблюдается массовое выделение патогена из организма болеющих в окружающую среду, и такие пациенты должны быть максимально изолированы от здоровых людей.

Продолжительность этого периода зависит как от свойств патогена и характера наносимых им повреждений, так и от времени развития и степени выраженности иммунного ответа. Применяемая в этот период терапия должна преследовать две цели: снижение численности возбудителя посредством прямого воздействия на него или его репродукцию и одновременно поддержание (или еще лучше повышение) иммунного статуса организма. Именно поэтому прием противовирусных или антибактериальных препаратов положено сочетать с усиленным и сбалансированным питанием и постельным режимом.

При отсутствии должной терапии возбудитель может сохраняться во внутренней среде более продолжительное, чем это характерно для него в норме, время (такое длительное выживание возбудителя часто называют персистенцией), а болезнь из острой формы переходить во вторично-хроническую. Кроме того, даже в наше время некоторые вирусные и бактериальные заболевания могут, к сожалению, приводить к летальному исходу, поэтому в зависимости от характера болезни терапия обязательно включает мероприятия, направленные на снятие повреждающего эффекта и восстановление нарушенных тканей и физиологических функций.

Следующим периодом в инфекционном процессе является **период выздоровления (реконвалесценции)**. Основанием для перехода к этому периоду служит снижение численности возбудителя или хотя бы прекращение ее нарастания. Как правило, это является следствием максимальной выраженности иммунных ответов макроорганизма. В частности, именно в это время в крови пациентов наблюдается максимальный титр связанных с данной инфекцией антител и максимальная выраженность клеточных иммунных ответов с участием Т-киллеров или Т-хелперов подтипа 1.

В зависимости (в основном) от возбудителя и характера осуществляемого им повреждающего действия этот период может протекать **в двух основных формах — кризиса или лизиса**. В первом случае в течение нескольких часов почти полностью исчезают основные симптомы заболевания, и далее в течение нескольких дней идет быстрое восстановление нарушенных в ходе разгара болезни физиологических функций. Во втором случае выраженность симптомов уменьшается медленно и постепенно, процесс выздоровления растягивается на недели, а иногда и месяцы.

Во время периода реконвалесценции в большинстве случаев продолжается выделение возбудителя из организма-реконвалесцента. Поэтому по возможности выздоравливающих после инфекционного заболевания пациентов оставляют в стационарах инфекционных больниц до полного освобождения их организмов от возбудителя. После некоторых инфекционных заболеваний (в частности, шигеллезов или сальмонеллезов) имеет место длительное, до нескольких недель, микробоносительство у 5–10 % выздоравливающих. В этом случае человека, у которого не наблюдается даже остаточных физиологических нарушений (т. е. фактически здорового), как правило, выписывают из стационара, но обязывают его в течение следующего месяца проходить обследование на наличие в его организме патогена. Следует помнить, что такие люди небезопасны в плане возможного заражения окружающих, им предписывается соблюдение особого санитарно-гигиенического режима.

Причины длительного (в течение нескольких месяцев) постинфекционного микробоносительства, наблюдающегося у некоторых лиц, до сих пор не изучены окончательно, но установлено, что определяется оно не свойствами патогена, а особенностями иммунной системы конкретных людей. То же самое можно сказать и о так называемых здоровых микробоносителях, выявление которых периодически проводится среди определенного контингента лиц. Выявленным микробоносителям, как правило, назначается соответствующая терапия, направленная на прекращение таких бессимптомных инфекционных процессов.

### 1.3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ

Как уже упоминалось выше, главным отличием болезнетворных микроорганизмов от свободноживущих является их способность к симбиотическому существованию. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что для такого существования необходимы многочисленные гены, приобрести которые возможно только в ходе длительного эволюционного развития. В свою очередь, сравнивая паразитирующие и живущие в мутуалистическом или комменсальном симбиозе виды бактерий, можно отметить, что первые достигли более высокого уровня специализации, поскольку обладают специфическими приспособлениями для непосредственного использования внутренней среды сожителя.

В то же время для макроорганизмов, в особенности высших животных, главным условием существования является поддержание постоянства внутренней среды. Эти виды в результате собственной длительной эволюции получили сложные и эффективные механизмы защиты от всего, что может нарушить их гомеостаз. Учитывая это, можно уверенно говорить, что виды микроорганизмов, успешно паразитирующие во внутренней среде млекопитающих, наиболее эволюционно продвинуты, и ясно, что их способность использовать внутреннюю среду хозяина как среду обитания — результат взаимодействия продуктов множества генов. Именно этот признак, а точнее их совокупность, и называют **патогенностью**. Здесь следует подчеркнуть, что понятие «патогенность» всегда соотносится с конкретным видом-хозяином или группой видов-хозяев, поскольку это всегда симбиотические

отношения. Другими словами, не бывает просто патогенных видов, а бывают патогены человека, патогены лошади и т. п.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, патогенность всегда следует рассматривать как видовую, а не индивидуальную (для микроорганизмов – штаммовую) характеристику. В каждом конкретном случае при взаимодействии определенной популяции патогена с организмом-хозяином патогенность, будучи свойством генотипическим, проявляется как признак фенотипический, который принято называть **вирулентностью**. Именно по вирулентности штаммы одного и того же вида патогенных бактерий могут существенно отличаться друг от друга, т. е. **вирулентность – это степень патогенности**.

Таким образом, патогенность – это понятие качественное (иными словами, она либо есть, либо ее нет), а вирулентность – количественное. Поэтому о видах принято говорить патогенный или непатогенный, а о штаммах патогенного вида – высоковирулентный, слабовирулентный или даже авирулентный (т. е. невирулентный). При этом, несмотря на то, что авирулентный штамм, так же как и непатогенный для определенного хозяина вид, не вызовет инфекционный процесс при заражении, ставить знак равенства между ними нельзя. Непатогенные бактерии не имеют той совокупности генов, которая бы позволяла им колонизировать данного хозяина, а авирулентные – имеют, но по тем или иным причинам не могут полностью выразить эту генетическую информацию.

Следует сделать оговорку и о таком термине, как **условно-патогенные микроорганизмы**. В зависимости от контекста эти же микроорганизмы могут называть также оппортунистическими или потенциально-патогенными. Во всех случаях речь идет о микроорганизмах, для которых основным способом существования является симбиоз с макроорганизмом, протекающий по пути мутуализма или комменсализма. Такой тип симбиоза обусловлен наличием у макроорганизма хорошо выраженных защитных барьеров на пути проникновения в его внутреннюю среду, которые данные микроорганизмы в норме преодолеть не могут. В качестве яркого примера здесь можно рассматривать сложные микробиоценозы, формирующиеся в толстом кишечнике высших животных и человека. В составе таких микробных ценозов практически всегда присутствуют бактерии тех видов, которые способны вызывать заболевания, однако слизистая оболочка кишечника не является для них входными воротами. Среди них, например, способные вызывать тяжелые посттравматические заболевания представители рода *Clostridium*, представители родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* и *Klebsiella*, при определенных условиях поражающие различные системы органов. На кожных покровах и слизистых оболочках дыхательного тракта постоянно присутствуют бактерии из родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus*, с которыми медики связывают определенные заболевания кожи и органов дыхания.

В отличие от облигатно-патогенных микроорганизмов такие бактерии не обладают факторами активного внедрения во внутреннюю среду здорового человека и способны длительно вести сапротрофный образ жизни, т. е. контакт с партнером по симбиозу не является абсолютным критерием для их существования. Тем не менее в геноме таких бактерий, в отличие от типичных сапротрофов, имеется совокупность генов, определяющих их способность существовать во внутренней среде высших животных и противостоять их внутренним защитным факторам,

например фагоцитозу или действию системы комплемента. Поэтому при снижении эффективности защитных свойств покровов или нарушении их целостности макроорганизм может быть инфицирован, и тогда может иметь место инфекционный процесс.

Причиной снижения иммунного статуса людей, приводящего к инфицированию условно-патогенными микроорганизмами, может быть действие физических, химических и биологических факторов. Среди физических факторов можно выделить повышенные дозы излучений, длительное воздействие неблагоприятных температур, ожоговые или механические травмы. Снижает резистентность организма человека к условно-патогенным микроорганизмам и действие различных химических факторов. Особенно неблагоприятным в этом отношении может быть избыточное и длительное воздействия алкоголя, наркотических средств, малых доз различных токсических веществ, попадающих в окружающую человека среду при производственной и сельскохозяйственной деятельности. Биологическими факторами снижения резистентности могут быть врожденные или приобретаемые в течение жизни иммунодефициты, а также инфекционные заболевания, вызванные облигатными патогенами.

Наглядной демонстрацией справедливости последнего утверждения служит широкая распространенность внутрибольничных инфекционных заболеваний, большая часть которых вызывается как раз условно-патогенными видами. Вспышки госпитальных инфекций кокковой, псевдомонадной, протейной или клебсиельной этиологии регистрируются гораздо чаще, чем подобные заболевания среди здоровых людей. Следует отметить, что постановка диагноза и выяснение причин резкого ухудшения состояния пациентов в случаях таких внутрибольничных инфекций представляет собой немалые трудности. Дело в том, что условно-патогенные возбудители, как правило, не обладают выраженной органотропностью и способны вызывать поражения очень разных систем органов. Кроме того, симптомы вызываемых ими заболеваний обычно сильно переменчивы и в большинстве случаев накладываются на симптомы уже протекающего первичного инфекционного процесса. Довольно часто иммунный ответ на внедрение условно-патогенных организмов выражен в меньшей степени, чем на присутствие облигатных патогенов, что способствует острохроническому или хроническому протеканию или же переходу инфекционного процесса из локальной формы в генерализованную. Поэтому без специального обширного микробиологического исследования правильная постановка диагноза и выбор эффективной терапии вызываемых условно-патогенными микробами заболеваний (так называемых оппортунистических инфекций) крайне затруднительны.

Возвращаясь к общим свойствам патогенных бактерий, можно сказать, что сравнение различных видов и штаммов внутри вида как облигатно-патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов проводят, определяя степень их вирулентности. Как правило, при характеристике каждого штамма стараются определить выраженность конкретных факторов патогенности, используя для этого специально разработанные методы исследования *in vitro*. Однако вирулентность как совокупное действие характерного для каждого возбудителя комплекса факторов патогенности возможно определить только *in vivo*.

Для этого проводят экспериментальное заражение либо восприимчивых к данному возбудителю организмов, либо специально подобранных модельных живых систем. В ветеринарных или фитопатологических исследованиях, как правило, оказывается возможным использовать в таких экспериментах особей непосредственного хозяина для изучаемого паразита. При изучении большинства возбудителей болезней человека для определения вирулентности приходится эмпирически подбирать модельные объекты из числа лабораторных животных, среди которых основными являются представители отряда Грызуны (белые мыши, белые крысы, морские свинки) или отряда Зайцеобразные (кролики). В тех случаях, когда стандартные лабораторные животные нечувствительны к изучаемому патогену, используются другие виды исходя из наличия возможностей содержания их в условиях, необходимых для проведения эксперимента.

В тех случаях, когда это возможно, животных заменяют на так называемые **живые системы, в качестве которых используют куриные эмбрионы или культуры клеток животных либо человека**. Делается это преимущественно из-за гуманного отношения к животным, которое в настоящее время признано доминирующим и в научных кругах. Как известно, в мире существует мощное общественное движение в защиту животных, включающее в себя представителей различных слоев общества. К сожалению, многие из участников этого движения необоснованно считают, что все проводимые на животных эксперименты должны быть прекращены немедленно и обвиняют ученых в негуманном к ним отношении. Такой подход к данной проблеме базируется на непонимании того, что все научные эксперименты на животных проводятся, во-первых, только тогда, когда нет других возможностей получить необходимые для развития науки и медицины сведения, и, во-вторых, осуществляются они так, чтобы причинять подопытным животным как можно меньше вреда. Поэтому задачей каждого грамотного человека является при необходимости объяснять эти принятые и выполняемые современными учеными положения тем сторонникам защиты животных, которые пока еще не компетентны в достаточной степени в этом вопросе.

Поскольку инфекционный процесс представляет собой динамическое взаимодействие множества факторов как хозяина, так и паразита, при инфицировании каждой конкретной особи наблюдаются различия в его протекании. Кроме того, оценка проявления тех или иных симптомов оказывается практически всегда субъективной. В силу этого все методики определения вирулентности базируются на двух основных правилах: 1) количество взятых в опыт чувствительных к патогену живых систем должно обеспечивать статистическую достоверность результатов; 2) оценивать результат воздействия патогена необходимо по утрате жизнеспособности (гибели) инфицированной живой системы. Исходя из второго правила **единицами вирулентности являются так называемые летальные дозы**.

В медицинской микробиологии традиционно используются три основные единицы. Одна из них называется **DCL**, что является аббревиатурой от латинской фразы *Dosis certa letalis*, переводимой как «абсолютно смертельная доза». В русскоязычной литературе возможно написание этой аббревиатуры с использованием букв русского алфавита – **ДСЛ**. Кроме того, синонимами для ДСЛ являются

ДСЛ100 или DCL100. Уже из названия видно, что ДСЛ представляет собой такую дозу испытуемого агента, при введении которой наблюдается гибель всех использованных в эксперименте живых систем.

Следующая единица – это **ДЛМ (DLM, Dosis letalis minima) – минимальная смертельная доза**. Под этим термином понимают то количество микроорганизмов, которое вызывает в условиях эксперимента летальный исход более чем у 90 %, но не у 100 % инфицируемых живых систем. Как правило, при использовании этой единицы указывают конкретный процент гибели, например ДЛМ95.

Наиболее часто используемая и наиболее показательная в плане сравнения вирулентности штаммов единица – **ДЛ50** (синонимы – **ЛД50, DL50**). Это то количество микроорганизмов, при котором наблюдается смерть 50 % взятых в опыт живых систем. Для достоверного определения этого показателя в большинстве случаев применяют метод (способ) Кербера или его модификации. Этот метод позволяет использовать наименьшее из дающих достоверные результаты количество животных или других живых систем. Рассчитанные по этому способу значения ЛД50 представляют собой десятичный логарифм того количества испытуемого агента, которое вызывает 50% летальный исход.

Метод Кербера может быть использован для определения не только вирулентности микроорганизмов, но и уровня продукции ими конкретных токсических веществ (токсигенности), а также для оценки собственно токсичности того или иного вещества.

**Определение DL50 (Dosis letalis 50) по способу Кербера** состоит из следующих обязательных пунктов:

1. Подопытные животные должны быть стандартизированы по виду, породе, линии, массе, возрасту, в некоторых случаях полу.
2. Необходимо 4–6 групп по 6–10 особей в группе.
3. Анализируются не менее четырех доз (разведений) испытуемого агента.
4. Каждую дозу вводят всем животным одной группы, количество животных в группах должно быть одинаковым.
5. При числе подопытных животных 10 и менее на дозу величина отношений каждой последующей дозы к предыдущей (шаг разведения) должна быть постоянной и равняться при испытании:
  - на вирулентность – 10 ( $\delta = 1$ ),
  - токсичность – 3 ( $\delta = 0,477$ ),
  - токсигенность – 1,5 или 2 ( $\delta = 0,176$  и  $0,3$  соответственно).
6. Расчет осуществляют по формуле

$$\lg DL50 = \lg DN - \delta (\sum Li - 0,5),$$

где  $DN$  – наибольшая из испытанных доз;  $\delta$  (дельта) – логарифм отношения каждой последующей дозы к предыдущей;  $Li$  – отношение числа погибших от данной дозы животных к общему количеству животных, получившим эту дозу;  $\sum Li$  – сумма всех значений  $Li$  для всех испытанных доз.

Несмотря на то, что приведенный здесь стандартный метод был предложен в свое время для проведения экспериментов на животных (см. п. 1), он применим в таком варианте и при использовании других живых систем.

Необходимость проведения экспериментов по определению вирулентности конкретных штаммов обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, для понимания действия конкретных факторов патогенности и регулирования экспрессии кодирующих эти факторы генов требуется получение мутантных по этим генам вариантов изучаемых возбудителей и затем оценка изменений в их вирулентности по сравнению с исходным штаммом. Во-вторых, при выделении из клинического материала новых, еще не встречавшихся ранее в медицинской практике, штаммов желательнее в наиболее короткие сроки получать сведения об их вирулентности. Это делается для того, чтобы при последующем обнаружении этих возбудителей в ходе конкретных случаев заболевания правильно назначать и осуществлять меры лечения и профилактики. Следует подчеркнуть, что первая из вышеописанных причин также имеет под собой не только чисто научный интерес: ведь только на основе фундаментальных знаний о реализации патогенных свойств на клеточном и молекулярном уровнях можно разрабатывать максимально эффективные средства борьбы с инфекционными заболеваниями.

Как уже указывалось выше, вирулентность является фенотипическим проявлением патогенности. Поскольку суть любого фенотипа – это результат взаимодействия генотипа и условий окружающей среды, проявление вирулентности также зависит от этих условий. Еще в XIX в. было замечено, что длительное выращивание патогенных бактерий на питательных средах, т. е. вне контакта с организмом-хозяином, может приводить к существенному снижению их вирулентных свойств вплоть до потери способности вызывать заболевание. Подобный результат может наблюдаться и при многократном пассировании возбудителя в маловосприимчивом хозяине. Такое ослабление вирулентности, как правило, не ведет к безвозвратной утрате болезнетворных свойств. При восстановлении благоприятных для проявления факторов патогенности условий микроорганизм проявляет присущий данному штамму уровень вирулентности. В этих случаях изменение вирулентности называется фенотипическим.

В то же время возможно выделение естественно циркулирующих (клинических) наследственно слабовирулентных или даже авирулентных штаммов патогенного вида бактерий или получение таких же вариантов путем направленного воздействия на исходно высоковирулентный штамм в лабораторных условиях. В этих случаях говорят о генотипическом снижении уровня вирулентности.

Обнаруженные совершенно случайно факты снижения вирулентности послужили основой для направленного получения ослабленных по вирулентности вариантов для использования их в качестве вакцинных препаратов. Фактически именно таким образом были получены аттенюированные (ослабленные) живые вакцины, первой из которых была вакцина против куриной холеры, сделанная Л. Пастером. Естественно, что для получения вакцинных штаммов наиболее пригодны варианты с генотипическим снижением вирулентности, поскольку они более безопасны в плане возникновения болезненного состояния у прививаемых.

Следует также отметить, что кроме ослабления вирулентности возможно и ее усиление, также условно разделяемое на фенотипическое и генотипическое. В последнем случае причиной повышения вирулентности могут служить мутации в генах либо кодирующих собственно факторы патогенности, либо определяющих

регуляцию экспрессии вышеназванных генов. Однако поскольку частота любых мутаций изначально невелика, более существенной причиной генотипического повышения вирулентных свойств является перенос генетической информации от одних патогенных бактерий к другим в ходе естественных процессов обмена — трансформации, трансдукции и конъюгации.

## 1.4. ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ

Характеризуя патогенность как видовое свойство болезнетворных бактерий, большинство авторов отмечают ее полидетерминантность. В настоящее время уже никто не сомневается, что для реализации патогенности в ее полном объеме необходимо сложное взаимодействие продуктов десятков или даже сотен генов. При этом, несмотря на длящееся более века изучение патогенных бактерий, полная картина такого взаимодействия пока не установлена ни для одного из видов возбудителей заболеваний. Тем не менее уже имеются представления об общих закономерностях патогенеза и обеспечивающих его факторах.

Во-первых, любой патогенный для высших животных и человека вид должен обладать прежде всего набором факторов, обеспечивающих возможность закрепления на поверхности организма-хозяина или в тканях его внутренних органов. Во-вторых, патоген должен быть способен проникать через покровы организма или отдельных органов. В-третьих, использовать имеющиеся на поверхности и во внутренней среде хозяина вещества как источники углерода, азота и энергии. В-четвертых, болезнетворный микроорганизм должен уметь пассивно или активно противостоять действию защитных систем хозяина.

Исходя из этого факторы патогенности и вирулентности условно можно подразделять на **факторы адгезии и колонизации, факторы инвазии и пенетрации, факторы агрессивности, факторы деструктивного и некротического действия**. Необходимо особо подчеркнуть условность такого разделения, поскольку действие каждого конкретного фактора, как правило, имеет не одно, а несколько последствий. Например, нарушающие целостность клеток или межклеточного вещества продукты бактериальных генов (факторы деструктивного или некротического действия) в зависимости от этапов инфекционного процесса могут способствовать инвазии или подавлению защитных сил хозяина, тем самым срабатывая как факторы другой группы. Поэтому надо учитывать контекст, в котором приводятся в научной литературе те или иные данные. Достаточно часто в зависимости от особенностей той или иной публикации одни и те же вещества патогенных бактерий могут рассматриваться авторами как факторы различных групп. Кроме того, во многих случаях полная картина действия того или иного фактора пока еще не известна окончательно, и в зависимости от степени его изученности его могут относить сначала к одной группе факторов, а по мере выявления его новых свойств и степени их доминирования — к другой.

**Факторы адгезии и колонизации.** Как правило, к этой группе факторов относят любые вещества, способствующие закреплению бактериальных клеток на покровах макроорганизма или на поверхности его отдельных клеток. В связи с этим

следует рассмотреть собственно природу закрепления или, как принято говорить, механизмы связывания. Их условно делят на специфические и неспецифические.

Под неспецифическими понимают физико-химические взаимодействия, обусловленные зарядами поверхностных молекул бактериальных и эукариотических клеток, а также их способностью взаимодействовать с молекулами воды — гидрофильностью или гидрофобностью. Установлено, что поверхности и бактериальной, и эукариотической клеток несут отрицательные заряды, и при сближении таких поверхностей срабатывают силы отталкивания. В связи с этим существенную роль в закреплении бактериальных клеток могут играть небольшие по размерам структурные образования, называемые обычно пилусами (пилиями) или микроворсинками. Считается, что большинство из этих поверхностных структур имеют такую форму, которая способствует уменьшению отрицательного заряда поверхности в целом. С учетом того, что поверхности клеток гидрофобны и в силу этого при соприкосновении притягиваются друг к другу, при контакте имеет место действие разнонаправленных сил, и фактически такое неспецифическое прикрепление определяется суммой энергий притяжения и отталкивания.

Как правило, таких слабых взаимодействий не хватает для стабильного закрепления, поэтому большинство патогенов одновременно с ними используют специфические способы (механизмы) адгезии. В основе таких механизмов лежат взаимодействия типа «лиганд — рецептор», и именно они являются основными в ходе возникновения и развития инфекционных процессов. Это наглядно проявляется в наличии определенных входных ворот инфекции у подавляющего большинства патогенов.

В качестве имеющихся на поверхности бактериальных клеток лигандов могут выступать как отдельные молекулы, так и более сложные, состоящие из множества молекул, образования. Примерами определяющих адгезивные свойства молекул у грамотрицательных бактерий могут быть компоненты капсул, микрокапсул или наружных мембран клеточной стенки. По химическому составу это могут быть липополисахариды, гликолипиды и простые или сложные белки (гликопротеины, липопротеины, гликолипопротеины). У грамположительных бактерий, помимо уже указанных молекул, адгезивные свойства могут еще определяться тейхоевыми и липотейхоевыми кислотами, входящими в состав клеточной стенки. При описании адгезивных молекул грамположительных кокков особо подчеркивают роль экзополисахаридов (глюканов и леванов), которые обеспечивают прикрепление бактерий даже к гладким поверхностям, например к эмали зубов млекопитающих.

Адгезия бактерий может определяться морфологически оформленными сложными структурами, располагающимися на поверхности клеточных стенок. Пилусы многих бактерий, помимо их участия в перераспределении зарядов на поверхности клетки, играют непосредственную роль во взаимодействии с соответствующими рецепторами на поверхности клеток организма-хозяина. Именно такие структуры часто упоминаются в литературе под названием «поверхностные антигены», и им отводится существенная роль в определении вирулентных свойств в целом. Наиболее яркими в этом отношении примерами могут служить пилусы энтеробактерий, входными воротами для которых является эпителий тонкого кишечника. В частности, у определенных штаммов рода *Yersinia* утрата поверхностных антигенов V и W приводит к формированию авирулентных вариантов,

неспособных колонизировать стенку пищеварительного тракта. Подобная картина наблюдается и у некоторых энтеропатогенных *Escherichia coli*, для которых описаны такие поверхностные структуры, как K88, K99, CFAI, CFAP и CFAPIII. При изучении таких штаммов было показано, что входящие в состав указанных пилосов белки не только способствуют закреплению на эпителии, но и препятствуют поглощению закрепившихся бактерий перитонеальными макрофагами, что, в свою очередь, определяет возможность быстрее наращивать необходимую для проявления всего комплекса вирулентных свойств плотность популяции. Именно это послужило основанием для того, чтобы называть такие факторы не только факторами адгезии, но и факторами колонизации (англ. CF – colonization factors).

В свою очередь, на этапе первого контакта патогена с хозяином важную роль играют поверхностные структуры эукариотических клеток. Условно их подразделяют на нативные, индуцированные и приобретенные. Под нативными понимают постоянно имеющиеся на поверхности тех или иных эпителиальных клеток компоненты, с которыми комплементарно взаимодействуют адгезивные факторы бактерий.

Индукцированные рецепторы для адгезинов появляются на эпителиальных клетках только при определенных условиях как результат прямого воздействия на данную клетку. В частности, примером таких рецепторов считают гемагглютинины некоторых вирусов, которые появляются в мембранах инфицированных этими вирусами клеток. Доказано, что вторичные по отношению к гриппу стафилококковые заболевания возникают за счет усиления адгезии бактерий, поверхностные структуры которых имеют родство к гемагглютинину вируса гриппа.

Приобретенными рецепторами для бактерий считают белки, появляющиеся на поверхности эпителиальных клеток в результате изменений в состоянии организма, вызванных различными причинами. Например, иногда при разрыве мелких кровеносных сосудов в нижележащих тканях на поверхности эпителия могут появляться неспецифически закрепившиеся иммуноглобулины, альбумины или другие белки плазмы крови. В ряде случаев на наружной поверхности эпителия может появляться фибронектин, в целом способствующий адгезии клеток к межклеточному веществу соединительных тканей. Показано, что некоторые патогены способны использовать эти вещества как основу прикрепления и в этом случае более успешно для себя колонизировать хозяина.

Следующим этапом в инфекционном процессе является проникновение патогена во внутреннюю среду хозяина. Для этого существуют специальные факторы, экспрессия которых осуществляется, как правило, после этапа колонизации. Условно их называют **факторами пенетрации и инвазии**.

Несмотря на то, что эти два слова в переводе с латыни на русский имеют очень сходный смысл, в контексте медицинской микробиологии их принято различать. В случае пенетрации речь идет прежде всего о микроорганизмах, способных временно или постоянно проживать внутри клеток хозяина. Фактически это паразиты клеточного, а не организменного уровня, каковыми являются вирусы и среди имеющих клеточное строение патогенов – риккетсии и хламидии. Для таких возбудителей заболеваний пенетрация, т. е. проникновение внутрь клетки, равнозначно инвазии.

В то же время для обитающих в межклеточном пространстве бактерий пентрация и инвазия — это два различных способа проникновения во внутреннюю среду. Как известно, многоклеточные животные обладают специализированными клетками, способными целенаправленно поглощать и уничтожать чужеродные для внутренней среды объекты. У высших млекопитающих такими клетками являются фагоциты крови, способные осуществлять фагоцитоз как в тканевой жидкости (прежде всего нейтрофилы), так и на поверхности наружных эпителиальных оболочек (тканевые макрофаги). Поглощение этими клетками жизнеспособных бактерий — это один из важнейших конститутивных механизмов защиты внутренней среды млекопитающих, поскольку в подавляющем большинстве случаев фагоцитированный микроорганизм лишается жизнеспособности под воздействием кислородзависимых (кислородный или окислительный взрыв) и кислороднезависимых факторов инактивации, проявляющих свою активность в фаголизосомах. Однако некоторые патогены в ходе эволюции приобрели способность защищаться от этих факторов инактивации и длительное время находиться внутри фаголизосомы в жизнеспособном состоянии.

Еще микробиологами XIX в. было отмечено, что имеющие хорошо выраженную капсулу бактерии при микроскопировании патологического материала довольно часто обнаруживаются внутри нейтрофилов или макрофагов и при этом обладают высокой вирулентностью. В то же время бескапсульные варианты этих же штаммов имели резко сниженную вирулентность, и их клетки внутри лейкоцитов не обнаруживались. Кроме того, было отмечено, что многие не образующие на питательных средах капсулы бактерии начинают формировать их именно при попадании во внутреннюю среду хозяина. Уже этого было достаточно для того, чтобы в издаваемых в первой половине XX в. в учебниках медицинской микробиологии уверенно писать о капсулах как о факторах вирулентности и в целом считать свойство капсулообразования частью патогенности.

По мере изучения особенностей фагоцитоза во второй половине XX в. были найдены прямые подтверждения защитной роли капсул. Во-первых, составляющие капсулу молекулы связывают большинство образующихся во время кислородного взрыва надпероксидных ионов ( $O_2^-$ ) и образующихся с их участием других окисляющих агентов (атомарного кислорода, гидроксил-радикалов, гипохлорит-ионов и т. п.). При этом молекулы капсулы разрушаются, но это не сказывается на жизнеспособности клетки и она, как правило, успевает синтезировать и выделять новые компоненты капсулы, поэтому жизненно важные структуры, находящейся под капсулой клеточной стенки, остаются неповрежденными. Кроме того, некоторые патогены (например, возбудитель гонореи *Neisseria gonorrhoeae*) способны активно противостоять действию кислородного взрыва за счет выделения связывающего надпероксидный ион фермента — супероксиддисмутазы (надпероксиддисмутазы). Во-вторых, если капсула сохраняется, то и кислороднезависимые механизмы инактивации бактерий в фаголизосомах становятся менее эффективными. В частности, разрушающий муреин клеточных стенок бактерий фермент лизоцим не достигает субстрата, а дефензины (ранее их называли катионными белками) не достигают мембраны бактериальной клетки, с которой они должны взаимодействовать. Разрушение компонентов капсулы гидролитическими ферментами лизосом может также компенсироваться синтезом бактериальной клет-

кой новых составляющих капсулу молекул. Поэтому наступает своеобразное временное равновесие между инактивирующими действиями фагоцита и защитными действиями патогена, которое может длиться достаточно долго. Медики и иммунологи называют такое состояние незавершенным фагоцитозом и считают его одной из причин перехода некоторых болезней из острой формы в хроническую.

Учитывая все это, можно сказать, что одним из путей проникновения патогенных микроорганизмов через слизистые оболочки является перенос их во внутреннюю среду тканевыми макрофагами, происходящий по следующей схеме. Оказавшийся на поверхности слизистой оболочки макрофаг поглощает путем фагоцитоза бактериальную клетку и пытается разрушить ее для осуществления дальнейшего процессинга антигенов бактерии. При этом макрофаг перемещается в ближайшие лимфоидные органы для последующего представления процессированных антигенов иммунокомпетентным клеткам. Но если патоген сохраняет жизнеспособность внутри фаголизосомы, то в дальнейшем при гибели этого лейкоцита он может освободиться и оказаться во внутренней среде организма в свободном состоянии.

Для некоторых возбудителей болезней желудочно-кишечного тракта показана способность проникновения внутрь клеток эпителия кишечника. В частности, представители рода *Shigella* и некоторые штаммы энтеропатогенных *Escherichia coli* после закрепления на слизистой оболочке могут вызывать, взаимодействуя с мембранными белками, эндоцитоз у клеток эпителия в местах своего прикрепления. Если находящиеся в фагосоме бактериальные клетки получают возможность размножаться, через некоторое время поглотившая их клетка гибнет (вероятно, вследствие действия токсинов, но этот процесс пока еще недостаточно изучен). Это приводит к формированию изъязвлений слизистой и способствует дальнейшему проникновению (инвазии) патогена во внутреннюю среду. Поскольку в таких случаях первоначально имеет место проникновение в клетки, этот путь заселения патогеном внутренней среды хозяина рассматривается некоторыми авторами как пенетрация.

Однако большинство патогенов, способных проникать через неповрежденные покровы, используют истинные факторы инвазии, к которым относят ферменты, разрушающие межклеточное вещество тканей. Примеры таких ферментов – гиалуронидазы, коллагеназы, эластазы и нейраминидазы, продуцируемые многими болезнетворными бактериями. Как правило, синтез и секреция таких ферментов находятся под контролем чувства кворума (от англ. quorum sensing control) и начинаются только при определенной плотности бактериальной популяции, т. е. при условии успешно прошедшей для патогена стадии колонизации.

Субстратом для **гиалуронидазы** как гидролитического фермента является аморфный компонент плотных волокнистых соединительных тканей – полисахарид гиалуроновая кислота. **Коллагеназа и эластаза** – это протеазы, способные разрушать окруженные гиалуроновой кислотой белковые фибриллы в этих же тканях. Действуя совместно, эти ферменты способны полностью разрушить межклеточное вещество соединительной ткани и тем самым обеспечить патогену доступ к лежащим под кожей или под базальными мембранами слизистых оболочек тканям и органам.

**Нейраминидазы** (они же сиалидазы) также способствуют разрушению механического барьера на пути проникающего извне патогена. Эти ферменты разрывают связь между нейраминовой (сиаловой) кислотой и другими мономерами углеводных цепей гликопротеинов, входящих в состав гликокаликса клеток млекопитающих. Показано, что при массированном воздействии нейраминидазы эукариотические клетки теряют значительную часть гликокаликса, что резко снижает их способность связываться с молекулами межклеточного вещества соединительных тканей. Это, в свою очередь, делает дерму более проницаемой для инвазирующего микроорганизма. Кроме того, такие частично лишенные гликокаликса клетки становятся более чувствительными к действию различных повреждающих факторов, в том числе и продуцируемых патогенами. Нейраминидаза имеет существенное значение и при проникновении патогенов через неповрежденные слизистые оболочки – при разрушении гликокаликса соединяющие клетки эпителия элементы цитоскелета становятся более доступными для действия протеолитических ферментов патогенных бактерий, в результате чего сплошной слой эпителия, например, кишечника, превращается в разрозненные клетки.

Здесь следует подчеркнуть, что для воздействия непосредственно на клетки эпителия патогенам необходимо преодолевать слой постоянно выделяемой слизи. Основной органический компонент слизи – гликопротеины муцина, обеспечивающие вязкость секретам эпителиальных клеток. Углеводные компоненты муцинов, образующихся в организме млекопитающих, неодинаковы, но все они обеспечивают защиту полипептидной цепи муцина от протеолиза. В частности, муцины слизистых желудочно-кишечного тракта делят на фукомуцины и сиаломуцины исходя из того, какой углевод главный в их олигосахаридных компонентах. В сиаломуцинах основу углеводных цепочек составляет сиаловая (нейраминовая) кислота, и в этом случае патогенам помогает пробиваться через слизь уже упоминавшаяся нейраминидаза. Это позволяет некоторым исследователям применять к нейраминидазам название муциназы. Однако в секретах слизистых оболочек присутствуют и фукомуцины, где углеводный компонент представлен в основном полимеризованной фукозой. Для расщепления таких ослизняющих веществ определенные патогены образуют **муциназы**, не действующие на гиалуроновую кислоту соединительных тканей. В силу этого в медицинской литературе муциназы могут упоминаться как отдельные факторы инвазионности.

В определенном смысле к факторам инвазионности следует отнести и специфические протеазы некоторых бактерий, способные эффективно расщеплять иммуноглобулины классов IgA и IgM. Как известно, эти антитела присутствуют в секретах слизистых оболочек и экзокринных желез организма при развитии первичных и вторичных иммунных ответов и существенно повышают защитные функции. В частности, показано, что инфицирующие дозы штаммов *Nisseria gonorrhoeae*, обладающих способностью образовывать IgA-протеазу, ниже, чем у штаммов, ее не образующих.

Помимо преодоления непроницаемости покровов, многим патогенам необходимо обеспечивать и свое распространение уже внутри макроорганизма. Для этого им приходится преодолевать не только соединительнотканые барьеры, для чего используются уже упоминавшиеся гиалуронидазы, эластазы, коллагеназы и ней-

раминидазы, но и такие ферменты, как **коагулазы и фибринолизины**. Эти факторы инвазионности действуют против системы кровообращения, причем механизм их действия прямо противоположен — коагулазы способствуют свертыванию крови внутри кровеносных сосудов, а фибринолизины, наоборот, растворению образовавшихся сгустков.

Коагулазы являются протеазами, способными активировать превращение тромбиногена (протромбина) в тромбин. Причем у таких патогенных бактерий, как *Staphylococcus aureus*, образуются две коагулазы, которые, действуя немного по-разному, дают одинаковый конечный результат — образование фибринового сгустка. Одна из этих коагулаз секретируется бактериями в окружающую среду и условно называется свободной коагулазой стафилококка. Она активирует плазматический фактор свертывания крови VII, который обеспечивает превращение протромбина в тромбин, что и приводит в конечном счете к образованию фибриновых нитей. Вторая стафилококковая коагулаза является мембрансвязанной и срабатывает при контакте плазмы крови непосредственно с клетками патогена (поэтому ее называют клеточной). Она запускает процесс свертывания крови без участия фактора VII.

Считается, что оба способа образования фибрина направлены на защиту патогена от фагоцитирующих клеток — фибриновые нити, формирующиеся под воздействием свободной коагулазы, препятствуют хемотаксическому перемещению фагоцитов, а закрепленный на поверхности бактериальной клетки фибрин маскирует молекулы, которые должны узнаваться рецепторами фагоцитов.

Фибринолизины патогенных бактерий представляют собой ферменты, способные превращать пламиноген в плазмин, под влиянием которого начинается растворение фибриновых сгустков. Один из примеров фибринолизин — продуцируемая патогенными стрептококками стрептокиназа, на основе которой сделаны лекарственные препараты противотромбозного действия, используемые при ишемической болезни сердца и вызванной различными причинами повышенной свертываемости крови.

Считается, что патогенные бактерии используют коагулазы и фибринолизины последовательно и поочередно. Первоначально с помощью коагулаз возбудитель нарушает кровообращение в местах своей локализации, что снижает количество приносимых кровью гуморальных и клеточных защитных факторов. Это позволяет внедрившимся во внутреннюю среду патогенам эффективней наращивать свою численность. При достижении высокой плотности популяции в местах первичной локализации патоген стремится к распространению и на этом этапе использует фибринолизины для разрушения фибриновых барьеров, образовавшихся вокруг пораженного участка. В определенных ситуациях патогены получают таким образом возможность выходить непосредственно в кровяное русло и быстро распространяться по организму хозяина за счет кровотока — в результате возникает бактериемия или еще более тяжелое состояние, известное как сепсис.

Выживанию во внутренней среде и распространению способствуют и все факторы патогенности, работающие против защитных механизмов иммунной системы. Достаточно часто непосредственный эффект действия этих факторов не проявляется в виде каких-либо специфических симптомов на уровне целостного организма, но зато повреждающее действие других факторов патогенности про-

является в большей степени. Например, введение подопытным животным белка М из клеточной стенки стрептококков не дает видимых эффектов, однако совместное введение этого же белка и бактерий в дозе ниже инфицирующей даст начало инфекционному процессу. Фактически получается, что стрептококковый М-протеин делает бактерии более агрессивными, что в свое время и послужило основанием для того, чтобы назвать такие факторы патогенности **агрессинами** или **факторами агрессивности**. Однако по мере выяснения причин такого эффекта стало понятно, что дело здесь не в усилении бактериальных факторов, а в ослаблении защитных барьеров макроорганизма. К настоящему времени установлено, что М-протеин резко снижает эффективность фагоцитоза благодаря особенностям своего строения.

Этот белок состоит из двух одинаковых фибриллярных субъединиц длиной около 500 аминокислотных остатков, закрепленных своим С-концом в пептидогликановом слое клеточной стенки стрептококков. Сравнение структуры М-протеинов стрептококков разных штаммов *Streptococcus pyogenes* серогруппы А (к этой серогруппе относится большинство клинически значимых вариантов стрептококков) показало, что различия в аминокислотном составе наблюдаются только на N-концевых участках молекул, наиболее удаленных от поверхности клеточной стенки. Эти участки получили название «вариабельный домен А». Находящиеся ниже участки молекул отличаются меньшим разнообразием и, хотя они не абсолютно одинаковы у стрептококков различных штаммов, но обладают способностью связывать фибриноген плазмы крови млекопитающих. Это так называемый полуконсервативный домен В. Два следующих домена С и D являются высококонсервативными и обладают сродством к регуляторному белку из системы комплемента – фактору Н, который способствует распаду С3-конвертазы альтернативного пути активации системы комплемента.

Именно благодаря доменам В, С и D стрептококки группы А уходят из-под действия первичных защитных барьеров макроорганизма – системы комплемента и фагоцитоза. Конкретно фактор Н препятствует активации системы комплемента по альтернативному пути и одновременно существенной для фагоцитоза опсонизации белком С3b из системы комплемента, а присоединившийся к домену В фибриноген закрывает антигенные детерминанты, к которым могли бы присоединяться действующие как опсоины иммуноглобулины класса G, имеющиеся в организме после иммунных ответов на воздействие постоянно живущих на слизистой оболочке дыхательных путей стрептококков собственной микрофлоры и уже вызывавших ранее болезни попадающих извне штаммов.

Ко всему вышесказанному можно добавить, что у некоторых штаммов стрептококков обнаружена способность формировать капсулу, содержащую гиалуроновую кислоту, являющуюся обычным компонентом межклеточного вещества плотных соединительных тканей млекопитающих. Такая капсула представляет собой фактор агрессивности, поскольку маскирует стрептококков под ткани макроорганизма и тем самым также защищает от фагоцитоза. Капсулы такого состава формируются стрептококками только в определенных ситуациях и могут появляться и исчезать в зависимости от этапа инфекционного процесса. Установлено, что такая капсула препятствует адгезии стрептококков на поверхности эпителиальных

клеток, поэтому на этапе контакта с эпителием она может растворяться под действием секретируемой бактериями гиалуронидазы, которая ранее рассматривалась только как самостоятельный фактор патогенности деструктивного действия.

Защита от такого возбудителя определяется развитием нового иммунного ответа к поверхностным антигенам уже этого конкретного штамма, для чего требуется около 7–10 дней. Как указывалось выше, доступный для действия антител N-концевой домен M-протеина сильно вариабелен, и вариабельность эта, похоже, еще не исчерпана. По данным на 2000 г. было выявлено около сотни различных M-серотипов стрептококков группы А, но уже в 2012 г. их количество превысило 200.

Это объясняет два важных вопроса – почему организм человека поражается болезнями стрептококковой этиологии многократно и почему не удается создать антистрептококковую вакцину широкого применения.

Как видно из приведенных выше примеров, название «агрессины» достаточно условно – ведь на самом деле при их наличии сила воздействия каких-либо факторов патогенности возбудителя не увеличивается (т. е. он не становится более сильным, более агрессивным), но, тем не менее, это название прижилось и достаточно широко используется в современной медицинской микробиологической литературе.

Помимо уже рассмотренного M-протеина стрептококков, к агрессинам относят поверхностные антигены других бактерий (протеин А стафилококков, липополисахариды клеточных стенок и капсул грамотрицательных бактерий), дающие в результате снижение эффективности фагоцитоза.

Установлено также, что некоторые поверхностные антигены бактерий могут влиять на эффективность действия еще одного конститутивного защитного механизма млекопитающих – системы комплемента. В частности, наличие в наружном слое клеточной стенки грамотрицательных бактерий липополисахаридов с длинными боковыми полисахаридными цепями существенно снижает литическое действие комплемента. Это объясняют тем, что такие цепи связывают молекулы C3b и иммуноглобулины классов IgG и IgM на значительном расстоянии от цитоплазматической мембраны, из-за чего формирующиеся в результате активации комплемента атакующие мембрану комплексы не соприкасаются с ней и, фактически, комплемент расходуется вхолостую. Для грамположительных бактерий показан несколько иной механизм ингибирования действия системы комплемента поверхностными (капсульными) антигенами. Например, у *Staphylococcus aureus* в составе капсульного вещества присутствуют сиаловые кислоты, которые связывают белок C3b системы комплемента таким образом, что он взаимодействует с фактором H гораздо эффективнее, чем с фактором B, что приводит к ферментативному расщеплению C3b фактором I.

Реально относить к агрессинам можно и уже упоминавшиеся выше протеазы, способные расщеплять антитела – в этом случае снижается эффективность действия гуморальных защитных барьеров.

Следует отметить, что иногда к агрессинам относят и те факторы, для которых после их открытия еще не удалось установить механизм их действия. Дело в том, что при изучении патогенных бактерий достаточно часто могут возникать ситуации, когда становится известно о влиянии продукта того или иного гена на виру-

лентность, но о том, как именно влияет этот белок на ход инфекционного процесса, данных еще нет. Подтверждая роль такого белка в патогенезе, его могут вводить совместно с неспособными продуцировать этот белок бактериями и получать эффект усиления вирулентности. На этом этапе его изучения данное вещество проявляет себя как аггрессин, однако по мере более детального его исследования его могут отнести к какой-либо другой группе факторов патогенности и вирулентности.

Рассмотрение факторов патогенности и вирулентности бактерий следует закончить описанием наиболее известных и наиболее изученных факторов, получивших еще в конце XIX в. название «**бактериальные токсины**». Собственно говоря, именно открытие этих веществ позволило на заре развития медицинской микробиологии провести грань между обычными и болезнетворными бактериями. Например, симптомы дифтерии уже в 90-х гг. XIX в. удалось связать с определенной субстанцией, выделяемой *Corynebacterium diphtheria* в культуральную среду, причем штаммы, неспособные к продукции такого вещества, оказывались фактически авирулентными. Более того, введение в организм болеющих людей антител, взятых из крови животных, предварительно получавших инъекции такой субстанции, приводило к их излечению. Это явно свидетельствовало о том, что не сами бактерии, а выделяемое ими вещество пагубно действует на заболевшего, убивая сначала клетки его слизистых оболочек, а затем и весь организм. Поскольку издавна любые способные приводить к смерти вещества считали ядами (т. е. токсинами), выделяемую возбудителем дифтерии субстанцию также стали называть токсином.

По мере того как подобные губительно действующие вещества обнаруживали у других болезнетворных бактерий, становилось понятным, что токсины разных бактерий неодинаковы и, более того, одни и те же бактерии могут образовывать несколько токсинов. Причем эти токсины могут отличаться как по характеру их действия на организм хозяина, так и по способам их образования бактериями.

При установлении того, на какую ткань, орган или систему органов организма-хозяина преимущественно действует тот или иной токсин, появилось разделение на кровяные токсины (действующие на клетки крови), дермонекротические токсины (действующие на эпителиальные и соединительные ткани), нейротоксины (действующие на нервную систему). Иногда название конкретному токсину давали по наиболее характерному симптому вызываемого им поражения, например отечный токсин сибиреязвенных бактерий. Однако для такого подхода к классификации всех известных к концу первой четверти XX в. бактериальных токсинов явно не хватало достоверных данных, что, вероятно, послужило причиной того, чтобы попытаться построить классификацию, опираясь на сведения о характере образования этих факторов патогенности.

В частности, оказалось, что не всегда бактериальные токсины выделяются из клеток в окружающую среду. Во многих случаях токсическое действие может оказывать не культуральная жидкость, а осажденные из нее бактериальные клетки. Причем то, что это не образование клетками тех же самых секретиремых в культуральную жидкость токсинов, подтверждалось токсическим действием клеток, убитых нагреванием или действием химических веществ и, более того, отдельных фракций разрушенных клеток бактерий. Все эти сведения послужили основанием для условного разделения бактериальных токсинов на **экзотоксины** и **эндотокси-**

**ны.** Этот подход оказался более плодотворным и до настоящего времени построенная на этих принципах классификация считается основной.

Как выяснилось, послужившая основанием для наименования групп локализация токсина достаточно хорошо коррелирует с еще несколькими свойствами (табл. 2).

Таблица 2

**Общие свойства токсинов патогенных бактерий**

Свойство	Свойства и их характер	
	у эндотоксинов	у экзотоксинов
Химическая природа	Липополисахариды, иногда с белковыми компонентами, мол. м. 100–900 кДа	Белки, мол. м. 10–900 кДа
Локализация	Связаны с бактериальной клеткой	Выделяются в среду
Уровень токсичности	Различный, но в целом менее токсичны, чем экзотоксины	Как правило, высокотоксичны
Избирательность действия	У большинства выражена слабо	Поражают определенные органы и ткани
Характер действия	Различный	Как правило, ферментативное воздействие
Отношение к температуре	Как правило, термостабильны	Как правило, термолабильны
Иммуногенность	Возникающие при иммунном ответе на введение очищенного токсина антитела реагируют с клеточными антигенами патогена	Возникающие при иммунном ответе на введение очищенного токсина антитела не реагируют с клеточными антигенами патогена
Получение анатоксинов стандартными методами	Под действием формалина и температуры обезвреживаются частично, вследствие чего получение анатоксинов стандартными методами, как правило, невозможно	Под действием формалина в концентрации 0,3–0,4 % и температуры 38–50 °С теряют токсичность при сохранении основной антигенной структуры (получение анатоксинов возможно)

В последней четверти XX в. были предприняты попытки сделать такую классификацию более подробной. В частности, в Советском Союзе некоторые медицинские микробиологи придерживались тенденции разделения бактериальных токсинов на классы, которые обозначали буквами латинского алфавита. В основу была положена все та же локализация обладающего токсическим эффектом вещества, но в отдельный класс выделяли некоторые компоненты капсул или наружных слоев бактериальной клеточной стенки, которые могут отделяться от клетки без ее разрушения.

По такой классификации в **класс А** входят токсины, полностью секретируемые из клеток, т. е. типичные экзотоксины со всеми характерными для них свойствами.

Примерами таких токсинов могут быть **холероген**, вырабатываемый *Vibrio cholerae*,  **$\alpha$ -**,  **$\beta$ -**,  **$\gamma$ -**,  **$\delta$ -гемолизины** *Staphylococcus aureus*, **дермонекротоксин** *Corynebacterium diphtheriae*, **отечный и летальный токсины** *Bacillus anthracis*.

**Класс В** включает токсины, частично связанные с клеткой, т. е. вещества, которые могут вымываться из поверхностных структур бактериальных клеток. Таковыми считают **лабильный токсин** *Bordetella pertussis*,  **$\alpha$ -токсин** *Clostridium novyi*, **тетаноспазмин** *Clostridium tetani*, **нейротоксин** *Clostridium botulinum* и ряд токсинов других видов бактерий.

К **классу С** относят вещества, попадающие в ткани хозяина только при разрушении клеток патогена, т. е. типичные эндотоксины. Среди них **энтеротоксин** *Shigella dysenteriae*, **«мышинный токсин»** *Yersinia pestis* и множество других токсинов грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Благодаря успехам молекулярной биологии и препаративной биохимии в конце XX – начале XXI в. стали быстро накапливаться сведения о механизмах действия бактериальных токсинов на клеточном и молекулярном уровнях. Это дало основания для попыток создания классификации на основе новых принципов: токсины пытаются систематизировать исходя из их молекулярной структуры, их мишеней в эукариотических клетках и характера воздействия на эти мишени, а также исходя из того, какая система секреции обеспечивает выделение этих токсинов из бактериальной клетки. Более или менее удачно все эти три подхода удается применить для группирования экзотоксинов, в то время как эндотоксины пока рассматривают как единую группу.

Следует учесть, что такая классификация (в отличие, например, от разделения микроорганизмов на систематические группы) достаточно условна и не является общепризнанной. В частности, в зависимости от подхода и предпочтений тех или иных авторов один и тот же токсин может быть отнесен к различным группам, и это следует учитывать при чтении соответствующей литературы.

По современным представлениям экзотоксины следует разделять исходя из путей их секреции бактериальной клеткой. Здесь следует вспомнить, что для любых бактерий основой их существования является выделение белковых молекул в окружающую среду. Большинство таких молекул используется бактериями для обеспечения процесса питания (гетеротрофы расщепляют секретирруемыми ферментами макромолекулярные органические соединения до мономеров, авто- и гетеротрофы используют определенные белки для захвата и транспорта определенных ионов и молекул в клетку) и антагонистических взаимоотношений с конкурентами за место и источники пищи (выделение бактериоцинов). Поэтому практически все бактерии обладают теми или иными системами секреции, которых к настоящему времени описано как минимум семь. Эти системы принято обозначать римскими цифрами с употреблением слова «тип», например система секреции типа IV, или иногда в англоязычной литературе используют аббревиатуры с применением арабских цифр – T4SS (сокращение от англ. a type IV secretion system), поскольку римские цифры в таких аббревиатурах плохо читаемы. Строение и функционирование систем секреции применительно к выделению факторов патогенности будут описаны далее, здесь же о них упоминается для пояснения названий групп экзотоксинов бактерий.

Итак, по характеру секреции экзотоксины условно разделяют на **типичные экзотоксины** (секретируются посредством так называемых общих систем секреции типа I или типа II, которые имеются как у патогенных, так и у непатогенных бактерий), **цитотоксины типа III** (секретируются через систему типа III), **цитотоксины типа IV–VII** (секретируются с помощью одной из систем от четвертой до седьмой).

По характеру действия на ткани хозяина типичные экзотоксины разделяются:

**1) на токсины, действующие на мишени внутри клеток организма-хозяина;**

**2) токсины, повреждающие мембраны хозяйских клеток или их наружные компоненты;**

**3) токсины, влияющие на компоненты межклеточного вещества тканей.**

Общим для всех экзотоксинов свойством является то, что, в отличие от цитотоксинов типа III или цитотоксинов типа IV, они обязательно попадают в окружающую бактериальную клетку среду и какое-то время находятся в свободном состоянии. (Это, кстати, дает возможность получения их в чистом виде из культуральной жидкости при выращивании таких патогенов в культуре.)

Далее **токсины внутриклеточного действия** взаимодействуют со специфически для них поверхностными молекулами эукариотических клеток и вызывают эндоцитоз в местах прикрепления. Такой способ проникновения в клетку хозяина определяется четвертичной структурой токсина: подавляющее большинство токсинов этой подгруппы представляют собой сочетание двух типов субъединиц. Субъединицы первого типа обозначаются как А-компонент (от англ. activity – активность), поскольку именно эта часть токсина оказывает непосредственное повреждающее воздействие на внутриклеточную мишень. Субъединицы второго типа обозначены буквой В также в соответствии с выполняемой функцией (от англ. binding – связывание). В-субъединицы обладают средством к определенным веществам на поверхности конкретных эукариотических клеток и фактически определяют специфичность действия таких токсинов на уровне организма. Кроме того, для ряда токсинов показано, что В-субъединицы также способствуют инициации фагоцитоза и далее выведению А-субъединиц из эндосом в цитоплазму клетки хозяина, образуя поры в стенке эндосомы.

Такое функционирование частиц А и В было продемонстрировано прямыми экспериментами для ряда АВ-токсинов различных видов бактерий. Например, воздействие на чувствительные к данному токсину клетки отдельно А- или В-субъединицами не дает никакого эффекта. В то же время доставка этих же субъединиц А в цитоплазму изначально нечувствительной к такому токсину клетки другим путем (например, с помощью порообразующих токсинов, о которых будет сказано далее) дает выраженное характерное для этого токсина поражение. При создании химерных молекул, сочетающих в себе В-субъединицы одного токсина и А-субъединицы другого, эффект действия такой химеры проявляется именно на клетках, обладающих рецепторами к В-субъединицам, хотя в норме эти клетки не повреждаются токсином, из которого взята субъединица А.

Количество субъединиц А и В в различных АВ-токсинах неодинаково. Например, в токсине сибиреязвенных бактерий *Bacillus anthracis* две субъединицы А и одна субъединица В, в токсине *Vibrio cholera* или в токсине *Bordetella pertussis* часть А объединена с пятью частями В, а в токсине *Corynebacterium diphtheria* А и В субъединицы представлены в одном экземпляре.

Входящие в АВ-токсины субъединицы А обладают различной активностью и различной специфичностью. Часть токсинов представляют собой ферменты, которые химически модифицируют внутриклеточные белки эукариот путем переноса на них различных химических групп. Например, дифтерийный токсин, холерный токсин и экзотоксин А *Pseudomonas aeruginosa* осуществляют АДФ-рибозилирование, катализируя перенос АДФ-рибозы из никотинамидадениндинуклеотида (НАД) на белок-мишень, так называемые большие клостридиальные токсины осуществляют гликозилирование мишеней, а активная часть дермонекротических токсинов бордетелл их глютаминирует. Все эти химические модификации изменяют функциональную активность белка мишени, что и приводит в конечном счете к изменению жизнедеятельности клетки или ее гибели.

Изменение активности внутриклеточных белков может быть также обусловлено деамидированием аминокислотных остатков в их цепи (осуществляется цитотоксическим некротизирующим фактором некоторых энтеропатогенных штаммов *E. coli*) или прямым расщеплением полипептидной цепи (летальный фактор *Bacillus anthracis* и нейротоксины *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* являются металлосодержащими протеазами).

Помимо белков, мишенями для бактериальных токсинов в клетке хозяина могут быть и нуклеиновые кислоты. Такие токсины с прямым действием на ДНК встречаются значительно реже протеинотропных токсинов. В частности, более или менее изученными токсинами такого действия являются летальные растягивающие токсины (от англ. cytolethal distending toxins – CDTs), продуцируемые некоторыми штаммами энтеропатогенных *E. coli*, *Haemophilus ducrej*, *Shigella dysenteria*, *Salmonella enterica* и *Campylobacter upsaliensis*. Они обладают свойствами ДНКазы I и способны расщеплять ДНК в период ее репликации, растягивая тем самым клеточный цикл во времени и ограничивая переход к собственно делению.

В зависимости от того, какая мишень повреждается активной частью внутриклеточно действующих токсинов, в клетках эукариот наблюдаются различные эффекты. Некоторые авторы в своих обзорах пытаются разделять токсины данной подгруппы именно по этому принципу. В частности, действующие на нервные клетки токсины (нейротоксины), продуцируемые *Clostridium tetani* и *Clostridium botulinum*, рассматривают отдельной группой как токсины, нарушающие внутриклеточный везикулярный транспорт веществ. Мишенями для этих токсинов служат интегрированные в мембраны эндоплазматического ретикулюма белковые молекулы (такие как VAMP – vesicle-associated membrane protein или SNAP-25 – synaptosomal-associated protein с молекулярной массой 25 кДа), которые необходимы для правильного объединения внутриклеточных мембранных образований (например, элементов комплекса Гольджи) между собой и с наружной цитоплазматической мембраной. Как известно, в большинстве случаев у высших животных для передачи нервного импульса между нервными клетками или нервными и мышечными клетками осуществляется выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Нейромедиатор в нервных клетках образуется заранее и накапливается в соответствующих мембранных везикулах. При необходимости передачи сигнала эти везикулы должны сливаться с пресинаптической мембраной. Однако в результате

действия вышеупомянутых бактериальных токсинов этот процесс нарушается, что и приводит на уровне организма либо к вялому параличу (при ботулизме), либо к спастическому параличу (при столбняке).

Отдельной группой по механизму действия рассматривают экзотоксины, способные изменить состояние цитоскелета эукариотической клетки. Мишенями для таких токсинов являются либо непосредственно структурный белок цитоскелета актин, либо регуляторные молекулы, обеспечивающие перестройки актиновых нитей в ходе необходимых для жизнедеятельности клетки процессов (внутриклеточный везикулярный транспорт, эндо- и экзоцитоз и т. п.). Примерами таких токсинов могут служить большие бинарные токсины различных видов рода *Clostridium* и токсины C3stau2 и EDIN (epidermal cell differentiation inhibitor), синтезируемые некоторыми штаммами *Staphylococcus aureus*. Химически модифицируя регуляторные молекулы динамических изменений цитоскелета, эти токсины в конечном счете приводят к изменению формы эпителиальных клеток, отсоединению их друг от друга и разбалансировке процессов восстановления слизистых оболочек или эпидермиса.

Еще одной группой при классификации экзотоксинов внутриклеточного действия являются токсины, изменяющие тем или иным способом активность метаболических путей эукариотической клетки. В частности, А-субъединица дифтерийного токсина АДФ-рибозилирует фактор элонгации 2, который необходим эукариотической клетке для нормального перемещения рибосомы по цепи информационной РНК в процессе биосинтеза белка, что и приводит клетку к гибели. Следующий пример – холерный токсин. Его активная субъединица АДФ-рибозилирует один из G-белков, контролирующих активность аденилатциклазы – фермента, от которого зависит образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). На уровне клетки это приводит к разбалансировке перемещения молекул через наружную цитоплазматическую мембрану и выбросу молекул воды в окружающее клетку пространство, а на уровне организма при холере – к мощной диарее и смерти больных из-за резкого обезвоживания организма.

Особую группу составляют токсины, действующие на активность митохондрий и приводящие клетку к гибели по схеме апоптоза (апоптоз-индуцирующие токсины). Примерами таких токсинов могут быть вакуолизирующий токсин VacA *Helicobacter pylori* и PoreB-токсин *Neisseria gonorrhoeae*. Эти и близкие к ним токсины собраны пока в одну группу по основным конечным эффектам их действия на эукариотические клетки. Механизмы их действия и конкретные мишени для А-субъединиц этих токсинов интенсивно исследуются в последние годы, но полученные на данный момент сведения не дают возможности точно описать причины, приводящие к объединяющему их в одну группу цитопатическому эффекту.

**Экзотоксины, повреждающие мембраны хозяйских клеток или их наружные компоненты** (т. е. не проникающие внутрь клетки организма-хозяина), также пытаются разделить на группы исходя из характера их действия и мишеней для них на поверхности эукариотических клеток. Одна из таких групп объединяет токсины, способные встраиваться в наружную цитоплазматическую мембрану и образовывать в ней поры различного размера (так называемые порообразующие токсины – от англ. pore-forming toxins). Их отличительной чертой является способность

олигомеризоваться после их секретирования бактериальной клеткой с образованием кольцеподобных структур различного диаметра. Эти структуры образуются при непосредственном контакте с определенными молекулами на наружной поверхности мембраны эукариотических клеток и с учетом того, что формирующие их токсины обладают амфифатическими свойствами (имеют гидрофобные и гидрофильные участки), такой комплекс погружается в мембрану, прободая ее насквозь. Результатом этого процесса становится развитие осмотического дисбаланса в атакованной клетке. Условно токсины этой группы делят на образующие малые гидрофильные поры около 1,5 нм (например,  $\alpha$ -токсин *Staphylococcus aureus* и аэролизины, образуемые некоторыми видами патогенных для животных *Aeromonas*) и токсины, образующие кольца с внутренним диаметром около 35 нм (например, O-стрептолизин *Streptococcus pyogenes*). Для формирования малых пор обычно объединяется до семи молекул токсина; имеющие поры большого диаметра структуры могут насчитывать до 50 мономеров. Различаются эти токсины и по рецепторным для них молекулам в мембранах клеток. Образующие малые поры токсины, как правило, прикрепляются к гликозилфосфатидилинозитол-заякоренным белкам (GPI-anchored proteins), которые в значительном количестве имеются на мембранах большинства клеток животных. Это объясняет способность ряда таких токсинов (например, аэролизин) действовать в пикомолярных концентрациях на широкий круг хозяев. В то же время образующие большие поры токсины, как правило, холестерол-зависимы, т. е. формируют пору только при наличии на мембране клетки молекул холестерола, однако существует мнение, что холестерол не является собственно рецептором, а эту роль играют какие-то из белков, способствующих прикреплению холестерола к поверхности мембраны.

Еще одну группу поверхностно действующих экзотоксинов составляют фосфолипазы, способные непосредственно разрушать липидный бислой мембраны. Такие токсины образуются многими патогенными бактериями, способными вызывать лизис эритроцитов (т. е. гемолиз), из-за чего их часто называют гемолизинами. Если такие токсины способны растворять и мембраны лейкоцитов, их могут называть лейкоцидинами. Следует отметить, что наиболее типичные токсины такого действия — это фосфолипазы C (иногда называемые лецитиназами), субстратом для которых являются не собственно фосфолипиды мембраны, а фосфатидилинозитол, заякоривающий многие мембранные белки в липидном бислое. Его ферментативное расщепление приводит к вымыванию мембранных белков и в местах с их высокой плотностью мембрана не может поддерживаться как единый билипидный слой. Из-за этого полное название таких токсинов — фосфатидилинозитол-специфические фосфолипазы (в англ. аббревиатуре — PI-PLC).

Отдельно рассматриваются экзотоксины, не нарушающие целостности мембраны, но способные разрушать некоторые компоненты гликокаликса клеток животных. К таковым относят нейраминидазы, действие которых уже описано ранее, и сфингомиелиназы, расщепляющие сфингомиелин до керамида и фосфохолина. Как считается, основной негативный эффект расщепления сфингомиелина бактериальными сфингомиелиназами заключается не в дестабилизации поверхностных структур клетки, а в действии керамида, являющегося одним из вторичных посредников в передаче сигналов внутри эукариотических клеток. Предполага-

ется, что совокупность негативных изменений в состоянии подвергшихся действию сфингомиелиназы клеток — это результат действия повышенных концентраций керамида.

**Токсины, действующие на компоненты межклеточного вещества тканей**, в большинстве своем уже описаны ранее. К ним относятся гиалуронидазы, коллагеназы и эластазы, ферментативно разрушающие компоненты межклеточного вещества плотных волокнистых соединительных тканей. Рассмотрение их как факторов токсического действия объясняется тем, что они выделяются бактериями не только на стадиях колонизации и проникновения во внутреннюю среду хозяина, но и на этапе разгара инфекционной болезни. Например, при поражениях кожи, вызываемых стафилококками и стрептококками (фурункулы, карбункулы, абсцессы), при развитии вызываемой клостридиями газовой гангрены, при кожных формах сибирской язвы или чумы эти ферменты проявляют себя как факторы патогенности, определяющие развитие основных симптомов болезни. Как правило, эти вещества перемещаются из места локализации клеток возбудителя в еще здоровую ткань путем диффузии и, вызывая в ней дегенеративные и некротические изменения, подготавливают ее для заселения размножающимися бактериями. Поскольку пораженная такими ферментами ткань (а действуют они обычно в сочетании с поражающими клетки экзотоксинами) фактически деструктурируется и отмирает (некроз), их и рассматривают как токсины некротического действия.

К этой же группе токсинов относят и ферменты, способные влиять на систему свертывания крови, поскольку входящие в нее белки так же представляют собой компоненты межклеточного вещества крови, как ткани. Это коагулазы и фибринолизины, подробно описанные ранее.

Особое внимание в последнее время уделяют бактериальным экзоферментам, способным разрушать нуклеиновые кислоты — ДНК и РНК. Об этих **секретируемых бактериальных нуклеазах** известно с 50-х гг. XX в., но их роль в патогенезе до начала XIX в. оставалась невыясненной. Однако в 2004 г. было однозначно показано, что активированные нейтрофилы млекопитающих выделяют в плазму крови и тканевую жидкость особые частицы, состоящие из белков и ДНК, причем ДНК является их основным структурным компонентом. Пространственно эти частицы представляют собой нити ДНК, покрытые белками, близкими к гистонам. Диаметр таких нитей составляет 15–17 нм, но через небольшие промежутки они утолщены до 25–50 нм за счет белков, обычно присутствующих в первичных (эластаза, миелопероксидаза, катепсин G) и вторичных (лактоферрин и желатиназа) гранулах нейтрофилов. На фотографиях, полученных с помощью электронного микроскопа, отдельные нити напоминают бусы, а вся частица представляет собой запутанную сеть из таких нитей. Установлено, что эти частицы эффективно связывают и убивают бактерии и дезактивируют выделяемые ими токсины. Это послужило основанием для того, чтобы назвать такие частицы внеклеточными нейтрофильными ловушками (от англ. *neutrophil extracellular traps* (сокращенно NETs)). В настоящее время считается, что выделяемые болезнетворными бактериями ДНКазы (например, стрептодорназы стрептококков) действительно являются факторами патогенности и вирулентности, поскольку способны разрушать NETs.

Характеризуя бактериальные токсины, приходится отдельной группой рассматривать **токсины, способные вызвать токсический шок**. Это обусловлено двумя причинами: 1) повреждающий эффект таких токсинов связан не с их конкретным действием на какую-либо мишень, а с развитием избыточных защитных реакций макроорганизма; патологические изменения в этом случае охватывают весь организм; 2) таким действием могут обладать как экзотоксины (т. е. секретируемые вещества), так и эндотоксины, представляющие собой компоненты клеточных стенок патогенных бактерий.

С точки зрения механизма действия наиболее типичными вызывающими шок веществами являются именно эндотоксины, поскольку по своей химической природе они не представляют собой активно действующие ферменты или действительно ядовитые вещества, способные остановить какой-либо конкретный метаболический процесс. Это обычные компоненты поверхностных слоев клеточной стенки грамположительных бактерий (тейхоевые и липотейхоевые кислоты) или наружной мембраны грамотрицательных бактерий (липополисахариды). Эти химические вещества представляют собой высокоспецифичные молекулы именно для бактерий (т. е. не характерны для других организмов), и поэтому для макроорганизмов они служат сигналами проникновения во внутреннюю среду чужеродных агентов. На поверхности почти всех иммунокомпетентных клеток млекопитающих (практически всех фагоцитов и большинства лимфоцитов) имеются специальные рецепторы для распознавания так называемых общих чужеродных молекул (от англ. **pattern recognition receptors (PRRs)**). Это развившиеся и закрепившиеся в ходе эволюции многоклеточных животных белковые молекулы, располагающиеся на поверхности клеток и способные через соответствующие внутриклеточные сигнальные пути запустить общий (конститутивный) защитный ответ макроорганизма. Среди этих рецепторов есть группа так называемых толл-подобных рецепторов (от англ. **toll-like receptors (TLRs)**), в которую входят рецепторы для белка жгутиков бактерий флагеллина (TLR5), рецепторы для липотейхоевых и тейхоевых кислот (TLR2) и рецепторы для липополисахаридов грамотрицательных бактерий (TLR4). Следует отметить, что эти рецепторы специфичны именно к тем участкам бактериальных молекул, которые являются общими (консервативными) для всех видов бактерий, т. е. через такие рецепторы иммунокомпетентные клетки получают сигнал тревоги при попадании любых бактерий и в них начинается выработка молекул, необходимых для осуществления защиты организма от инфекции. В частности, макрофаги начинают выделять интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей  $\alpha$ , а гранулоциты – секретировать медиаторы воспаления (гистамин, кинины, эйкозаноиды). Все эти вещества усиливают двигательную активность фагоцитирующих клеток (макро- и микрофагов), интерлейкин-1 неспецифически стимулирует деление В-лимфоцитов, медиаторы воспаления подготавливают сосуды кровеносной системы для развития конститутивной защитной реакции – воспаления.

Все эти события представляют собой благо для нашего организма, но только тогда, когда количество вызвавших такую общую реакцию агентов невелико. Если же количество индукторов оказывается слишком большим, возникает шоковое состояние. Его симптомами являются ощущение общего недомогания, лихорадка (периодически повторяющееся резкое повышение и понижение температу-

ры тела), гипотензия (резкое снижение кровяного давления) и внутрисосудистая коагуляция плазмы крови. Последний из перечисленных симптомов приводит к тромбированию сосудов в различных органах (сердце, почках, надпочечниках, мозге, легких) и нарушению их функций вплоть до перехода к летальности. Одним из вариантов такого состояния является синдром Уотерхауса – Фридериксена, имеющий место при инфицировании возбудителями бактериального менингита.

Сходные в общих чертах клинические картины имеют шоковые состояния, вызванные действием токсинов других микроорганизмов, но, как правило, к ним добавляются определенные специфические черты. Например, при синдроме ошпаренной кожи, вызываемом эксфолиатинами А и В *Staphylococcus aureus*, наблюдаются резко выраженные отечность и покраснение кожи на различных участках тела, а при шоке, вызванном стрептококковым токсином, наблюдается сыпь и шелушение кожи по всему телу.

Следует отметить, что у грамположительных кокков и ряда других патогенов способные вызвать шок токсины являются экзотоксинами, но характер их воздействия на организм в целом остается схожим с вышеописанным. В ряде случаев рецепторы для токсинов, через которые реализуется такая реакция, еще не выявлены.

В последнее десятилетие, основываясь на механизме действия токсинов, выделяют особую группу так называемых суперантигенов. **Суперантигены** – это вещества, способные влиять не на конститутивные защитные механизмы, а на индуцибельную защиту, действующую вслед за конститутивной и выражающуюся в форме иммунного ответа. Как известно, иммунные ответы обладают ярко выраженной специфичностью и развиваются путем активирования лишь небольшого количества иммунокомпетентных клеток, имеющих рецепторы, специфичные к антигенам конкретного возбудителя. Этот принцип работы иммунной системы позволяет организму экономить идущие на размножение лимфоцитов и продукцию антител ресурсы, но при этом достигать желаемого конечного результата – очищения внутренней среды организма от патогена и продуктов его жизнедеятельности. Как было установлено в последние годы, некоторые патогены могут вызывать фактически бесполезные для защиты организма иммунные ответы, ослабляя тем самым развитие иммунного ответа против себя.

Действие суперантигенов осуществляется следующим образом. В ходе развития иммунного ответа активация наивного Т-хелпера (Тх0) осуществляется только тогда, когда его Т-клеточный рецептор соответствует по конформации конкретной антигенной детерминанте, находящейся в составе комплекса «белок МНС II – фрагмент чужеродного антигена» на поверхности антигенпредставляющей клетки. Контакт обеих цепей Т-клеточного рецептора ( $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи) с чужеродной антигенной детерминантой обеспечивает далее взаимодействие белка CD4 с белком МНС II, что и служит одним из основных сигналов для перехода наивного Т-хелпера в активированное состояние. Еще раз подчеркнем, что вступить в такое взаимодействие может только определенный Т-хелпер, у которого антигенраспознающий участок Т-клеточного рецептора (TCR) уникален и точно соответствует представляемому чужеродному антигену. Суперантиген (например, один из экзотоксинов *Staphylococcus aureus*) обладает способностью устанавливать эффективный контакт между антигенпредставляющей клеткой и Т-хелпером, об-

ходя специфичность Т-клеточного рецептора. Эта молекула способна присоединяться к  $\beta$ -цепи TCR (причем вне пределов варибельного домена) одним своим участком, а другим участком прикрепляться к  $\alpha$ -цепи белка МНС II на поверхности антигенпредставляющей клетки. По всей вероятности, образующийся за счет суперантигена мостик обеспечивает передачу в цитоплазму Т-хелпера сигнала, сходного с тем, который Т-лимфоцит получает при правильном, специфическом контакте. Как результат, образуется клон Т-хелперов 1 или Т-хелперов 2, который предназначен для защиты от совсем другого антигена, т. е. организм вхолостую затрачивает ресурсы. При высокой концентрации суперантигенов множество таких ненужных иммунных ответов может, вероятно, приводить к снижению уровня иммунных ответов (титра нужных антител) против антигенов продуцирующего суперантиген патогена.

В настоящее время интенсивно исследуются не только молекулярная структура и механизмы действия факторов патогенности. В современной медицинской микробиологии большое внимание уделяется изучению процессов образования и выделения этих факторов из клеток. В связи с этим следует рассмотреть системы секреции, характерные для патогенных бактерий.

## 15. СЕКРЕЦИЯ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ

Большинство бактерий способны секретировать протеины, такие как токсины и гидролитические ферменты, в окружающую среду. У грамотрицательных бактерий эти белки должны быть транспортированы через две мембраны клеточной оболочки и различные системы могут обеспечивать этот процесс. Все эти системы должны специфически распознавать свои субстраты и облегчать секрецию без нарушения целостности клеточной оболочки. Однако для достижения такой цели эти системы используют разные механизмы и отличаются друг от друга по своей сложности.

Две из семи более или менее детально охарактеризованных систем (рис. 1) относятся к так называемым двухэтапным (или двухшаговым). Первый этап такой секреции заключается в переносе предназначенного для секреции белка из цитоплазмы бактериальной клетки в периплазматическое пространство. Для его осуществления у бактерий имеется два механизма. Один из них называется дву-аргининовым путем (от англ. twin-arginine translocation pathway (TAT)), второй – Sec-путем (от англ. secretory – секреция).

Оба пути перемещения белков через мембраны функционируют в клетках организмов всех уровней клеточной организации – соответствующие им белки обнаружены у архей, эубактерий и эукариот. Sec-путь предназначен для транспорта белков, не прошедших посттрансляционный фолдинг, в то время как TAT-путь обеспечивает проведение через мембрану белков, полностью принявших характерную для их активной формы пространственную конформацию.

У прокариот, в том числе и патогенных, Sec-путь обеспечивается цитоплазматическим белком SecA и тремя интегрированными в цитоплазматическую мембрану белками SecY, SecE и SecG.

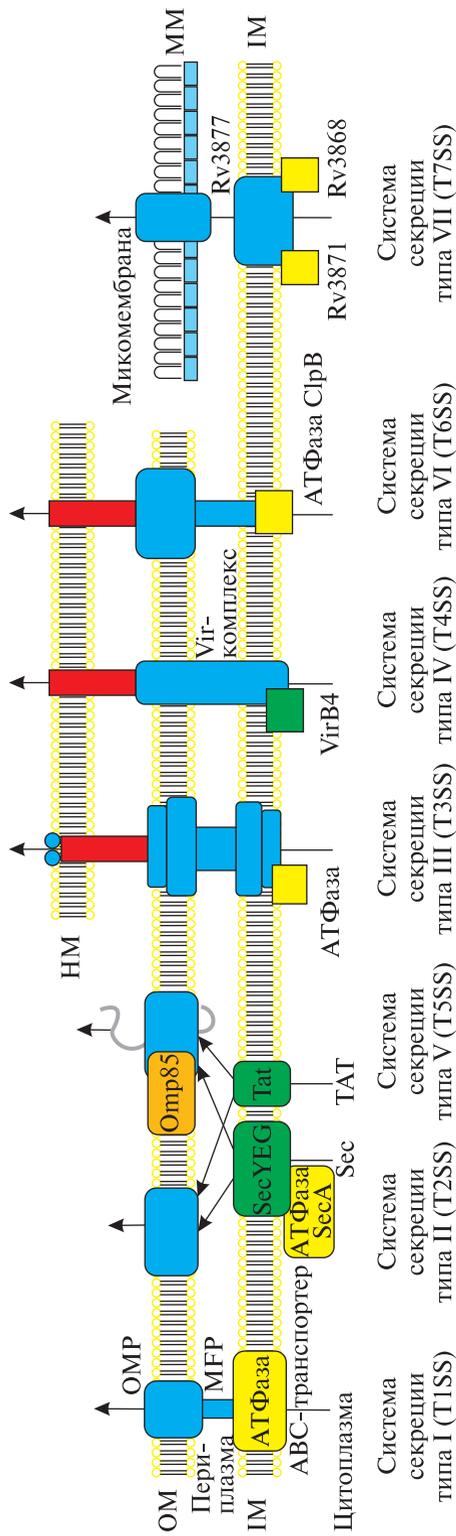


Рис. 1. Бактериальные системы секретируемых белков и нуклеопротеидов:

NM — мембрана клетки организма-хозяина; IM — внутренняя мембрана бактерий (микомембрана); MM — наружная мембрана клетки грамотрицательных бактерий; NM — наружная мембрана клетки микобактерий (микомембрана); OMP — белки, интегрированные в наружную мембрану (outer membrane proteins); MFP — белки, обеспечивающие соединение внутренней и наружной мембран (membrane fusion proteins).

Белки, предназначенные для транспорта этим путем, имеют на своем N-конце сигнальную последовательность, с которой еще во время трансляции связывается белок SecA.

Далее самостоятельно или с помощью белка-шаперона SecB (этот шаперон нужен некоторым белкам для предотвращения сворачивания уже готовой белковой цепи в нативную структуру) SecA-белок доставляет направляющийся на секрецию белок к тому месту внутренней мембраны, где находятся белки SecY, SecE и SecG. SecA прикрепляет секретируемый белок к белку SecY и одновременно обеспечивает процесс транслокации энергией, поскольку обладает АТФазной активностью. Транслоцируемый белок через образованную белками SecY, SecE и SecG пору перемещается в периплазматическое пространство, и специальная пептидаза отщепляет от него сигнальную последовательность, после чего освободившийся от связи с мембраной белок может принять нативную конформацию.

**ТАТ-путь** реализуется для белков, у которых в сигнальной последовательности, тоже расположенной на N-конце, имеется характерное сочетание аминокислотных остатков с двумя остатками аргинина: S/TRRXFLK (в расшифрованном виде слева направо — остаток серина или треонина, два остатка аргинина, любой аминокислотный остаток (чаще всего полярной аминокислоты), фенилаланина, лейцина, лизина). Еще раз подчеркнем, что через ТАТ-систему проводятся белки уже в своей окончательной конформации, и чаще всего это белки, включающие небелковый компонент, например содержащий металлы кофактор. Поэтому канал, который формирует ТАТ-система в мембране, имеет диаметр, позволяющий пройти белкам с поперечными размерами около 7 нм, тогда как пора в Sec-пути имеет диаметр, соответствующий толщине  $\alpha$ -спирали белковой молекулы, — около 1,2 нм. Для формирования широкого канала в ТАТ-пути объединяются несколько десятков молекул белка TatA, которые первоначально встроены в мембрану как отдельные субъединицы. В то же время при выведении в периплазму не принявшего окончательную конформацию белка по Sec-пути достаточно иметь в мембране тример из белков SecY, SecE и SecG.

Последовательность происходящих при использовании ТАТ-пути событий изображена на рис. 2. На первом этапе предназначенный для секреции белок связывается с комплексом TatC, который специфически узнает последовательность S/TRRXFLK в сигнальном пептиде. Это вызывает перестройку в находящемся рядом комплексе TatB, что приводит к созданию в этом месте мембраны протонного градиента. Наличие протонного градиента и связанного предназначенного для секреции белка приводит к перемещению отдельно расположенных в мембране молекул TatA-белка и их олигомеризации в кольцевую структуру. Вокруг секретируемого белка объединяется несколько десятков молекул (в среднем их количество определено как 25), и эта кольцевая структура имеет внутренний диаметр, достаточный для прохождения белка в периплазму. После этого начинается третий этап. Предположительно с участием протонного градиента белок втягивается в образовавшуюся пору, и специальная мембранная пептидаза отрезает белок от сигнальной последовательности. После того как секретируемый белок оказывается в периплазме в свободном состоянии, осуществляется этап 4 — переход ТАТ-системы в исходное состояние. При появлении в цитоплазме новых молекул с соответствующими сигнальными пептидами процесс секреции повторяется (см. рис. 2).

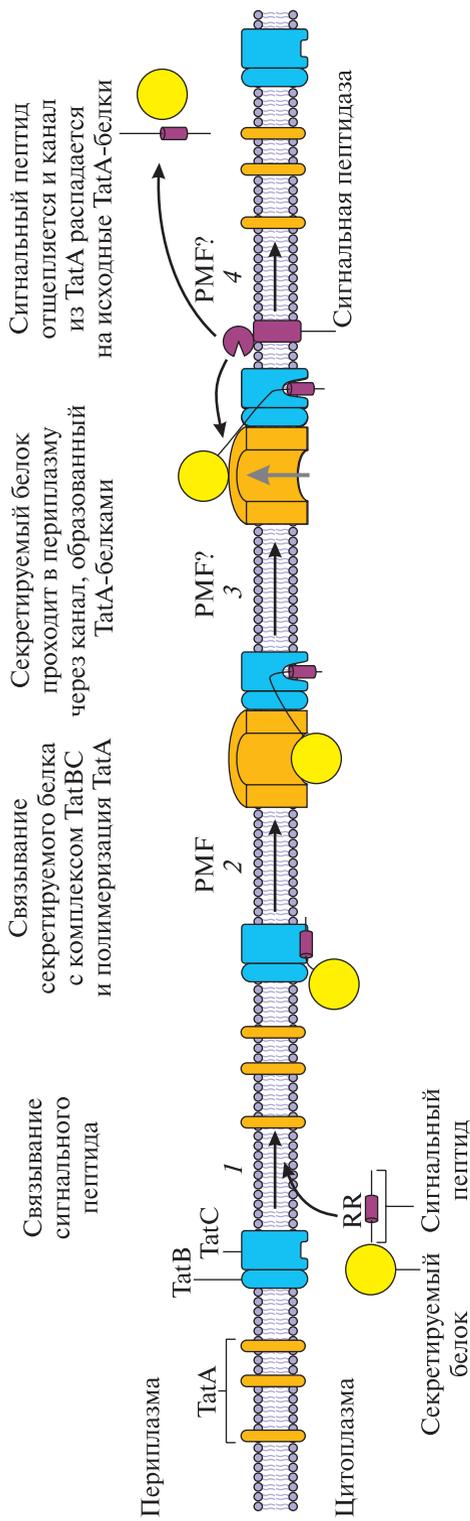


Рис. 2. Схема функционирования ТАТ-системы. Комплекс TatB, изображенный для упрощения рисунка как единичная структура, состоит из шести молекул TatB, комплекс TatC — из 8 молекул TatC. Количество изображенных десятков от друга молекул TatA точно неизвестно, но должно составлять несколько десятков. Символом RR и красным цветом обозначен сигнальный пептид на N-конце секретуемого белка, содержащий последовательность с двумя остатками аргинина. PMF — силы протонного градиента (от англ. **proton-motiforce**). Описание этапов функционирования 1–4 приведено в тексте (по Т. Palmer, В. С. Betks, 2012)

У архей и грамположительных бактерий, не имеющих расположенных поверх клеточной стенки мембран (за исключением микобактерий, клеточная стенка которых имеет особые свойства и называется микомембраной), Sec- и TAT-пути могут обеспечивать выведение некоторых белков непосредственно в окружающую среду.

У грамотрицательных бактерий они проявляют себя как первые ступени двухступенчатых систем секреции – системы секреции типа II (T2SS) и системы секреции типа V (T5SS).

В остальных пяти системах секреции транспорт белков обеспечивается специальными каналами, непосредственно соединяющими цитоплазму бактериальной клетки с окружающей средой или же цитоплазмой клетки организма-хозяина.

Одной из таких систем является **система секреции типа I** (сокращенно **T1SS**). Общая схема строения этой системы включает в себя три основных компонента: АТФ-связывающую кассету (сокращенно ABC от англ. **A**T**P**-**b**inding **c**ass**e**t**t**e); белки, обеспечивающие соединение мембран (сокращенно MFP от англ. **m**embrane **f**usion **p**rotein) и белки, закрепленные в наружной мембране (сокращенно OMFs от англ. **o**uter **m**embrane **f**actors).

Примером такой системы считается система, создающая условия для секреции  $\alpha$ -гемолизина (белка HlyA) энтеропатогенными *E. coli*, которая формируется из белков HlyB (функционально соответствует ABC), HlyD (соответствует MFP) и TolC (соответствует OMF). У бактерий других видов белки T1SS и кодирующие их гены носят различные названия, но функционально они будут соответствовать ABC-белку; белку, соединяющему мембраны; порообразующему белку. Такие системы обеспечивают секрецию токсинов, металлопротеаз и других гидролитических ферментов у многих грамотрицательных бактерий.

Как считается, механизм их действия одинаков и в общих чертах состоит в том, что ABC-белок в присутствии молекул АТФ узнает определенную предназначенную для секреции белковую молекулу по локализованной у C-конца последовательности, которая называется секреторным сигналом. Это было четко продемонстрировано на химерных белках, в которых к секреторному сигналу присоединяли различные не секретлируемые в норме белки. Хотя не все химеры в зависимости от размеров и структуры «белков-пассажира» секретировались одинаково эффективно, практически всегда отмечалось, что их взаимодействие с ABC-белком имеет место. Многие из секретлируемых через систему первого типа белков имеют определенное сходство в структуре, например богатые глицином повторяющиеся последовательности, которые играют роль в связывании ионов  $Ca^{2+}$  и в приобретении белковой цепью определенной третичной структуры. Это, как считается, может быть важным для «проталкивания» молекулы через аппарат секреции, который после связывания с ABC-белком субстрата изменяется: мембрансвязывающий белок меняет конформацию (условно говоря, удлиняется), присоединяется к порообразующему белку, в результате чего формируется сквозной канал, обеспечивающий одношаговую секрецию.

По своей первичной последовательности ABC-белки различных организмов образуют большое семейство, члены которого выявлены у многих про- и эукариотических видов, способных к выделению белков с затратами АТФ. Все эти белки

обязательно имеют гидрофобный трансмембранный домен и АТФ-связывающий сайт в гидрофильной части молекулы. Порообразующие белки, в частности TolC, в наружной мембране представляют собой тример в виде кольца с наружным диаметром 5,8 нм, причем значительная часть такой структуры выпячена в периплазму, что, вероятно, облегчает слияние с мембрансвязывающим белком. Считается, что канал внутри такой структуры закрыт и открывается только тогда, когда ABC-белок соединяет субстрат и мембрансвязывающий белок вследствие этого контактирует с порообразующей структурой. После того как секреция осуществлена, белки аппарата разъединяются и пора вновь оказывается закрытой. Собственно этот этап считается АТФ-независимым (гидролиза АТФ при этом не происходит), но предположительно может зависеть от создаваемого протонами мембранного потенциала.

**Система секреции типа II (или T2SS)** очень широко распространена среди грам-отрицательных бактерий, из-за чего ее часто называют общим секреторным путем или GSP (от англ. **g**eneral **s**ecretory **p**athway). Примерами использования такой системы могут быть секреция пуллулаказы клетками *Klebsiella oxytoca* и Xcp-секреция у *Pseudomonas aeruginosa*. Секретируемые через такую систему белки синтезируются с N-концевой сигнальной последовательностью, которая направляет их к «секреторной машине», локализованной во внутренней мембране. После транслокации через внутреннюю мембрану по Sec-пути белки задерживаются в периплазматическом пространстве, где они приобретают нативную или близкую к нативной конформацию. Изменение конформации осуществляется с помощью специфических для каждого белка шаперонов (от англ. **ch**aperon – дуэнья, тетка-воспитательница) и общих изменяющих конформацию белков, таких как Dsb-белки, катализирующие образование дисульфидных мостиков у любого белка, в последовательности которого есть серосодержащие аминокислотные остатки в нужном сочетании и положении.

Периплазматическое изменение конформации (от англ. **pe**riplasmic **f**olding) является необходимой предпосылкой для следующего, второго, этапа секреции – перемещения через наружную мембрану. Секреторный сигнал для второго этапа формируется только при возникновении полной (третичной или четвертичной) структуры предназначенного для секреции протеина и выражен только тогда, когда этот белок приобретает свою окончательную, нативную конформацию. Исходя из того, что секретируемые этим путем белки – сложные по структуре и даже мультимерные, как, например холерный токсин, предполагается, что проходящий через клеточную стенку и наружную мембрану канал должен иметь большой внутренний диаметр (около 95 нм) и должен очень аккуратно открываться, чтобы не нарушать защитную функцию наружной мембраны. Обслуживающая этот этап секреции второго типа «молекулярная машина» включает обычно 12–15 белков.

Если рассмотреть этот путь секреции на примере бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 3), то у них для второго этапа секреции типа II необходимы продукты 12 генов, *xcpP-xcpZ* и *xcpA* (мутация в любом из этих генов приводит к накоплению секретируемых белков в периплазме). Гены *xcpPQ* и *xcpR-Z* образуют два разнонаправленно транскрибируемых оперона, тогда как *xcpA* расположен в совершенно другом месте хромосомы.

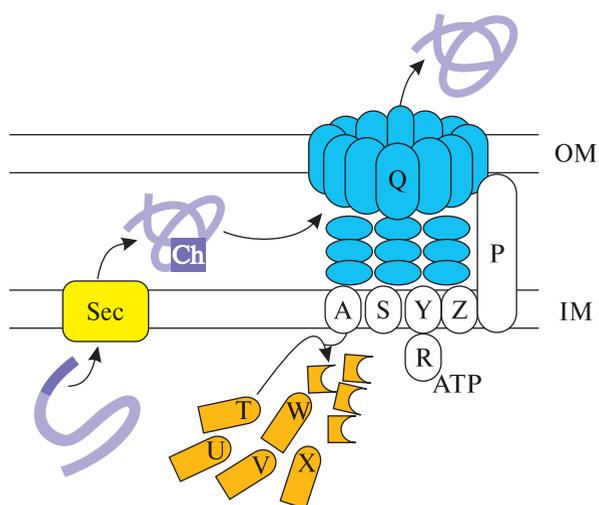


Рис. 3. Система секреции типа II  
*Pseudomonas aeruginosa*:

Sec – белковый аппарат, обеспечивающий выход белка в периплазму; IM – внутренняя мембрана; OM – наружная мембрана; Ch – периплазматический шаперон; R<sub>АТФ</sub> – белок XcpR, обладающий АТФазной активностью. Буквы латинского алфавита на изображениях белков соответствуют буквенным обозначениям белков Xcp

Из 12 кодируемых этими генами белков только один – XcpQ – обнаруживается собственно во внешней мембране, где он формирует стабильный комплекс из 12 одинаковых молекул (12-членный гомоолигомер), имеющий форму кольца с внутренним диаметром 9,5 нм. Такие размеры поры во внешней мембране вполне обеспечивают выход белков, уже принявших в периплазме окончательную нативную структуру.

Из белков, закрепленных во внутренней мембране, особое внимание следует уделить белку XcpA. Он обладает протеазной активностью и фактически обеспечивает сборку собственно секреторного аппарата: белки XcpT, U, V, W, X синтезируются как неактивные белки-предшественники и переводятся в активную форму за счет отщепления от С-концевой части белковой цепи именно белком XcpA (см. рис. 3). Из таких процессированных протеазой XcpA белков собирается располагающаяся в периплазме часть секреторного аппарата.

Белки XcpP, S, Y и Z также интегрированы во внутреннюю мембрану, тогда как белок XcpR связывается с внутренней мембраной через белок XcpY, N-концевой домен которого находится в цитоплазме и имеет сродство к XcpR. Сам же белок XcpR имеет АТФ-связывающий участок (так называемый Walker box A), и его отсутствие у мутантов приводит к невозможности секреции. Отсюда предполагаемая роль – обеспечение энергией процесса выведения секретируемого белка из периплазмы в окружающую среду. Функции остальных Xcp-белков еще не выяснены, предполагают, что XcpZ должен взаимодействовать с XcpY, XcpR – с XcpT, а XcpP – с секретинном XcpQ. Считают, что этот комплекс Xcp-белков представляет собой динамичную структуру, способную переводить химическую энергию

АТФ в механическую энергию движения периплазматической части секреторного аппарата, выводящего секретуемый белок через пору во внешней мембране. Относительно роли белков XcpP и XcpZ предполагается, что именно они контролируют открывание и закрывание канала в наружной мембране путем передачи энергии из цитоплазмы к белку XcpQ.

Из факторов патогенности *Pseudomonas aeruginosa* через систему типа II секретуются экзотоксин А, эластаза, липаза, фосфолипаза С, щелочная фосфатаза, аминоксипептидаза и хитинсвязывающий белок.

**Система секреции типа III (ТЗSS)**, как пока считают, играет центральную роль в реализации патогенности многих грамотрицательных бактерий, как патогенных для человека и животных, так и фитопатогенов, поскольку эта система позволяет вводить факторы патогенности непосредственно в цитоплазму эукариотической хозяйской клетки. Эту систему еще называют контактным секреторным путем, так как она включается только при контакте с определенной эукариотической клеткой и служит, по крайней мере, у некоторых из изученных в этом плане бактерий, для переключения общих секреторных процессов в оптимальный для патогена режим. Например, у фитопатогенов при внедрении в растение сначала осуществляется секреция пекто- и целлюлолитических комплексов через систему типа II, а затем, когда клеточная стенка растительной клетки разрушена и цитоплазматическая мембрана ее доступна для контакта, бактерия включает систему секреции типа III и отключает ранее действующую систему второго типа.

Первым открытым (в 1994 г.) и наиболее изученным примером системы секреции типа III является система *Yersinia enterocolitica*. Девять кодирующих белки этой системы генов, обозначаемых *ycs*, высококонсервативны и их гомологи обнаружены у всех бактерий, для которых описана система типа III. Восемь из них имеют также гомологию с генами, участвующими в процессах образования жгутиков. Кодируемые этими генами белки, как считают, нужны для формирования специфического, находящегося внутри жгутика, канала через внутреннюю мембрану, который обеспечивает экспорт компонентов, необходимых для построения собственно жгутика. Один из этих белков содержит типичную АТФ-связывающую последовательность и очевидно вовлечен в передачу энергии, необходимой как для сборки «секреторной машины», так и для собственно процесса секреции. Белок YcsC, не имеющий гомологии с белками биогенеза жгутиков, представляет собой, как указывалось выше, типичный секретин.

В 1998 г. (Kubori et al., 1998) удалось выделить из внешней мембраны *Salmonella typhimurium* и изучить с помощью электронного микроскопа структуры, детерминируемые генами системы секреции типа III. Оказалось, что по внешним контурам они похожи на инъекционную иглу, у основания которой располагаются два нижних кольца диаметром 40 нм, вероятно, локализованных во внутренней мембране, и два верхних кольца, закоривающих структуру в наружной мембране (рис. 4). Предполагается, что секретин может формировать одно или даже два верхних кольца, поскольку очищенный препарат YcsC формирует в эксперименте кольцеобразные комплексы сходных размеров. Учитывая сходство с иглой шприца и характер действия (введение секретуемого белка непосредственно в цитоплазму эукариотической клетки), некоторые авторы используют для описания «секреторной машины» типа III в полной сборке термин «инъектисома».

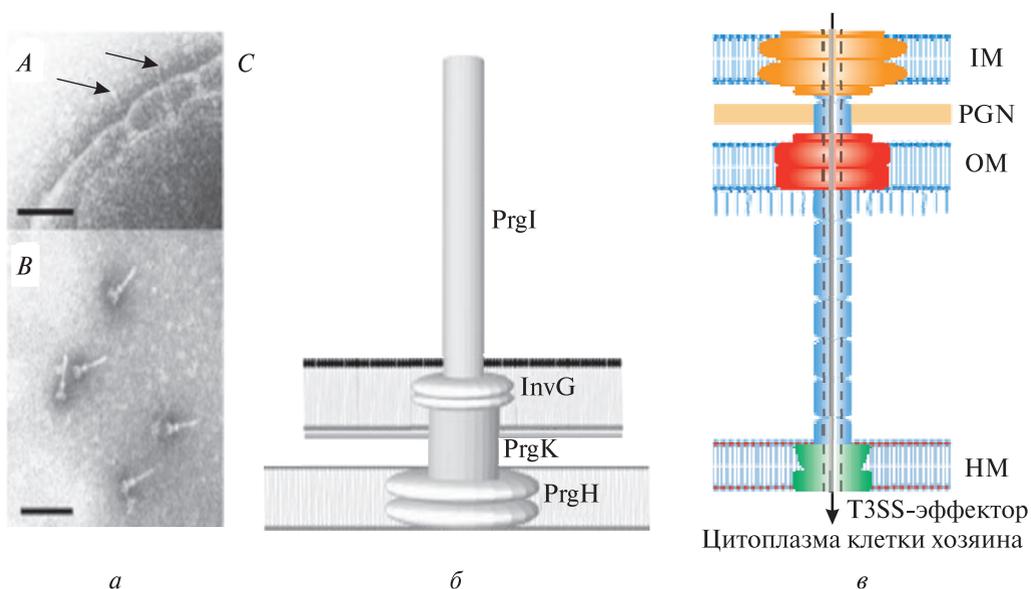


Рис. 4. Строение системы секреции типа III:

*a*: *A* – полученное с помощью электронного микроскопа изображение зоны контакта бактериальной клетки и клетки хозяина, стрелками обозначены инъектисомы; *B* – инъектисомы в свободном состоянии; *C* – схема строения инъектисомы бактерий рода *Salmonella*;  
*б* – буквами обозначены конкретные белки, формирующие у сальмонелл части аппарата секреции;  
*в* – схема действия системы: IM – внутренняя мембрана; PGN – пептидогликановый слой; OM – наружная мембрана; HM – мембрана эукариотической (хозяйской) клетки

К белкам секреторного аппарата типа III, помимо структурных белков, образующих инъектисому, относят и так называемые белки-транслокаторы. Эти белки, как считают, проводятся по каналу инъектисомы и обеспечивают прикрепление конца «иголки» к мембране эукариотической клетки и образование в ней поры. Суммарно для нормального функционирования T3SS необходимо около двадцати белков с различными функциями – структурные белки, белки-транслокаторы, а также белки-шапероны, действующие в цитоплазме бактериальной клетки. Предполагается, что они должны предотвращать преждевременную агрегацию секретируемых белков внутри бактерии, а возможно, и как-то способствовать прохождению их через канал.

Секретируемые через третью систему белки (они в общем смысле называются T3SS-эффе́кторами) очень различны, часть из них похожи на белки эукариот, но у всех у них, как предполагается, должны быть сигналы секреции у N-конца.

Значимость системы секреции типа III в определении патогенных свойств постоянно подтверждается новыми исследованиями. У ряда патогенов в геноме обнаружены по несколько кластеров генов, кодирующих аппарат T3SS. В частности, у сальмонелл один из таких кластеров расположен в участке хромосомы, который называется SPI-1 (от англ. *Salmonella* pathogenicity islands – острова патогенности сальмонелл), второй – в SPI -2. С помощью T3SS, кодируемой генами из SPI-1 (SPI-1 T3SS), сальмонеллы обеспечивают себе проникновение внутрь клеток эпителия кишечника, которые изначально неспособны к фагоцитозу. Сначала передаваемые через инъектисому SPI-1 T3SS эффе́кторы SipA и SipC стабилизируют

и переводят в глобулярное состояние актиновые нити под участком мембраны, к которому прикрепилась сальмонелла. Но они не могут обеспечить образование складок мембраны, которые необходимы для формирования эндосомы. Для этого сальмонелла передает в цитоплазму клетки эпителия следующие T3SS-эффекторы – белки SopE и SopE2. Они активируют регуляторные белки динамических перестроек цитоскелета Cdc42, Rac и RhoG, имитируя действие сигнальных активирующих белков. Одновременно еще один T3SS-эффектор белок SopB/SigD, будучи фосфатидилинозитолфосфатазой, уменьшает количество фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата в том участке мембраны, к которому прикреплена сальмонелла, что повышает ее растяжимость. Мембрана начинает прогибаться и ее края смыкаются, образуя эндосому, внутри которой оказывается сальмонелла. Чтобы вернуть цитоскелет клетки в нормальное состояние после образования эндосомы, действует еще один T3SS-эффектор – белок SptP. Таким образом эпителиальная клетка сохраняет жизнеспособность после совершения нехарактерного для нее акта фагоцитоза.

Для выживания внутри эндосомы сальмонеллы используют вторую свою систему секреции типа III, кодируемую генами второго острова патогенности (SPI-2 T3SS). Она активируется после попадания сальмонеллы в эндосому и секретирует эффекторы, которые обеспечивают формирование из эндосом специальных мембранных везикул, так называемых SCV (от англ. *Salmonella*-containing vacuole – вакуоль, содержащая сальмонеллу). Образование SCV осуществляется в несколько этапов: предотвращение доставки гидролитических ферментов к SCV; перемещение SCV в прилегающую к ядру область; образование специальных актиновых филаментов, называемых SIFs (от англ. *Salmonella*-induced filaments – индуцируемые сальмонеллами филаменты).

Для образования SIFs, которые покрывают эндосому с сальмонеллами снаружи, фактически превращая ее в SCV, необходимы SPI-2 T3SS-эффекторы SseB, SseC, SseD и SpiC. Такая «шуба» из актиновых волокон препятствует слиянию SCV с элементами комплекса Гольджи, содержащими гидролитические ферменты, а также способствует перемещению SCV в прилегающую к ядру цитоплазму. Здесь дополнительно образуются актиновые филаменты, соединяющие имеющиеся в клетке SCV в единый комплекс и обеспечивающие слияние SCV с определенными элементами комплекса Гольджи. Это те элементы комплекса Гольджи, которые, перемещаясь внутри клетки, доставляют органические молекулы в места их потребления. Когда же эти везикулы сливаются с SCV, находящиеся внутри сальмонеллы получают питательные вещества, что позволяет им не только выживать, но и размножаться. Для такого перенаправления транспорта элементов комплекса Гольджи сальмонеллы выделяют еще два SPI-2 T3SS-эффектора – белки SseF и SseG. Вспомогательные роли в этом процессе перенастройки везикулярного внутриклеточного транспорта и в процессе образования комплексов из соединенных актиновыми нитями SCV играют еще несколько SPI-2 T3SS-эффекторов – белки SseF, SseG, PipB2 и SopD2, – однако точки их приложения пока не изучены.

Конечный эффект суммарного действия всех SPI-2 T3SS-эффекторов на этом этапе инфекционного процесса – это выживание и размножение клеток патогена внутри клеток эпителия кишечника хозяина, что для сальмонелл является ключевым моментом.

Подобного уровня сведения о действии T3SS-эффекторов быстрыми темпами накапливаются в настоящее время для энтеропатогенных *E. coli*, для всех па-

тогенных видов родов *Yersinia*, *Shigella*, *Bordetella*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Clamidia* и др. Таким образом, можно констатировать, что системы секреции типа III вносят существенный вклад во взаимодействие возбудителей болезней с их хозяевами.

Еще одной связанной с патогенезом секреторной системой является **система типа IV (T4SS)**. По своему характеру она имеет сходство с системой типа III – она способна обеспечить доставку эффекторных молекул непосредственно в эукариотическую клетку. Назвать ее системой четвертого типа предложил Дж. Салмонд в своем обзоре 1994 г.<sup>1</sup>, где он суммировал имевшиеся на то время сведения о функционировании системы переноса T-ДНК из клеток агробактерий в растительную клетку. Гены, определяющие формирование и работу этой системы, локализованы в Ti-плазмидах *Agrobacterium tumefaciens* и составляют в ней так называемую vir-область. При изучении этих генов и их продуктов (Vir-белков *A. tumefaciens*) выяснилось, что они в высокой степени родственны белкам, которые у других видов бактерий обеспечивают перенос ДНК из донорской бактериальной клетки в реципиентную при конъюгации. Но поскольку эта система, вне всякого сомнения, имеет прямое отношение к развитию широко распространенного среди двудольных растений заболевания под названием «корончатый галл», было предложено считать ее системой секреции факторов патогенности и вирулентности.

Первоначально считалось, что эта система секреции факторов патогенности характерна только для фитопатогенов. Однако к началу 2000-х гг. стало известно, что и у некоторых патогенов человека и других млекопитающих такая система может иметь отношение к патогенезу. В частности, *Helicobacter pylori*, вызывающий такие патологии, как язвенная болезнь и аденокарцинома желудка, использует родственную систему для доставки имеющего молекулярную массу 145 кДа белка CagA в клетки хозяина. Под влиянием этого белка в клетках эпителия желудка начинаются перестройки цитоскелета, с их поверхности исчезают микроворсинки и клетки начинают продуцировать интерлейкин-8. Кроме того, показано, что *Helicobacter pylori* ингибирует фагоцитарную активность моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Этот антифагоцитарный фенотип также зависит от компонентов секреторной системы типа IV, а именно белков CagT и HPO525, являющихся гомологами белков VirB7 и VirB11 *A. tumefaciens* соответственно.

Несколько патогенов, способных существовать в организме хозяина внутриклеточно, среди которых *Legionella pneumophila*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Bartonella henselae* (ранее называемая *Rochalimaea henselae* – возбудитель «болезни кошачьих царапин») и *Rickettsia prowazekii*, могут после их захвата фагоцитами вводить через стенку фагосомы в цитоплазму эукариотической клетки эффекторные белки, препятствующие слиянию лизосом с фагосомой. Установлено также, что вирулентность *Campilobacter jejuni* (возбудитель острых кишечных заболеваний, относимых к группе «диареи путешественников») поддерживается белками, гомологичными VirB-белкам бруцелл, так что этот микроорганизм, вероятно, добавляется к патогенам, использующим систему секреции типа IV.

Особый случай секреции факторов патогенности через T4SS описан для вызывающего коклюш патогена *Bordetella pertussis*. Это пока единственный вид, для

<sup>1</sup> Salmond G. Secretion of extracellular virulence factors by plant pathogenic bacteria // Ann. Rev. Phytopathol. Vol. 32: P. 181–200.

которого показана секреция эффектора (т. е. белка, дающего патологический эффект) через T4SS не в цитоплазму хозяйской клетки, а в межклеточное пространство. Один из токсинов бордетелл (pertussis toxin) после транспорта системой типа IV, будучи типичным АВ-токсином с формулой АВ<sub>5</sub>, проникает в клетку слизистой оболочки трахеи самостоятельно путем связывания с соответствующим рецептором на ее поверхности. Основанием для принятия такой схемы действия пертуссис-токсина является то, что девять генов *ptl* (от англ. **p**ertussis **t**oxin **l**iberation – освобождение пертуссис-токсина) *Bordetella pertussis*, от которых зависит его секреция, имеют высокую гомологию с *virB*-генами *Agrobacterium tumefaciens*. Эти гены расположены в непосредственной близости со структурными генами этого токсина, и мутации в *ptl*-генах приводят к отсутствию способности бордетелл вызывать поражение клеток, связанное с действием пертуссис-токсина.

Сведений о том, как именно транслицируются через эту систему белки, пока накоплено немного, поэтому ее описание дают применительно к переносу нуклеопротеиновых комплексов, в частности так называемого T-комплекса, содержащего соответствующую T-ДНК агробактерий однонитевую ДНК и белок VirD2. В классическом варианте эта система относится к Sec-независимым (т. е. одноэтапным) и представляет собой собирающийся из более чем десяти различных белков канал, проходящий от внутренней мембраны бактерий через их клеточную стенку и далее через мембрану клетки хозяина (рис. 5).

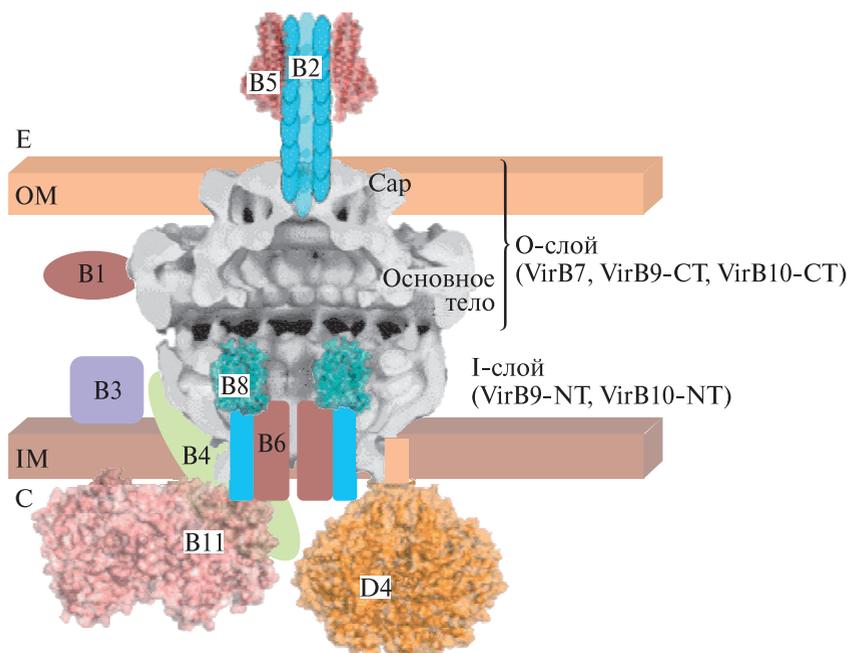


Рис. 5. Структура секреторного аппарата T4SS:

IM – внутренняя мембрана; OM – наружная мембрана; цифровые и буквенные обозначения на изображениях белков соответствуют Vir-белкам (B4 – белок VirB4 и т. д.); СТ и NT обозначают С- и N-концевую части белков соответственно (по Rêgo A. T. et al., 2010)

Локализованные в цитоплазматической мембране белки VirB4 и VirB11 обладают АТФ-связывающей активностью и способностью взаимодействовать с секретуемыми субстратами. От них зависит избирательность и энергоснабжаемость системы в ходе ее функционирования.

Еще одна группа белков (VirB7, VirB9) имеет сродство к наружной мембране и одновременно является основой для закрепления белков VirB2, условно называемых пилинами, из которых формируется полый пилус, контактирующий с цитоплазматической мембраной эукариотической клетки. Белок VirB7 интегрирован в наружную мембрану, а белки VirB9 и VirB10, присоединяясь своими С-концевыми частями к наружной мембране (outer membrane) изнутри, образуют так называемый О-слой (O-layer) основного тела (main body). N-концевые участки этих же белков образуют I-слой (от англ. inner membrane) основного тела, соприкасающийся с цитоплазматической мембраной. Количество входящих в основное тело молекул каждого из этих белков определено как 14, и они накладываются друг на друга, образуя двойные стенки.

Располагающийся с цитоплазматической стороны внутренней мембраны белок VirD4 совместно с направленными в сторону периплазмы белками VirB6 и VirB8 обеспечивает правильную ориентацию секретуемых белков и нуклеопротеиновых комплексов.

Считается, что взаимодействие построенного из белка VirB2 пилуса с мембраной клеток хозяина обеспечивается также белками самой секреторной системы, которые проходят через уже сформированную часть канала перед началом транспорта собственно пилинов, диффундируют через межклеточное пространство и закрепляются на мембране эукариотической клетки. Таким путем формируется место контакта далее строящегося пилуса и, предположительно, создают условия для проникновения его через мембрану.

Хотя такая схема установления контакта еще не полностью подтверждена экспериментально, ей отдается явное предпочтение, поскольку, исходя из нее, достаточно легко объясняется широкий круг хозяев агробактерий и распространенность конъюгационных взаимоотношений между различными представителями грамотрицательных бактерий. Действительно, обладающие такой системой *Agrobacterium tumefaciens* способны вызывать развитие опухоли практически у всех видов растений из класса Двудольные, а несущие плазмиды широкого круга хозяев бактерии *E. coli* конъюгируют с реципиентами из практически всех видов грамотрицательных микроорганизмов. Здесь следует еще раз подчеркнуть тесное родство и, очевидно, общее эволюционное происхождение системы секреции факторов патогенности типа IV и надмолекулярных структур, называемых комплексами формирования пар скрещивания (от англ. the mating pair formation complex), сокращенно – «Mpf-комплексы». Эти структуры образуются в клетках-донорах при наличии у них соответствующих *tra*-оперонов и представляют собой конъюгационный пилус, обеспечивающий контакт с реципиентной клеткой и формирование канала, через который передается одна нить ДНК при конъюгации.

Исходя из сведений, накопившихся в последнее десятилетие, можно предполагать, что у некоторых патогенов такие системы модифицировались именно для экспорта белков, а не нуклеопротеиновых комплексов и уже существуют и функ-

ционируют под контролем регуляторных генов патогенеза, причем наряду с собственно системами конъюгационного переноса.

**Система секреции типа V (T5SS)**, называемая также **системой автотранспортеров**, первоначально описана у *Neisseria gonorrhoeae* при изучении осуществляемой ими продукции IgA1-протеазы, но затем была показана ее причастность к секреции целого ряда имеющих отношение к патогенности и вирулентности белков, в частности адгезинов. В этой системе С-концевая последовательность самого белка определяет экспорт N-терминального домена через наружную мембрану, что и послужило основанием для наименования этой системы.

Большинство автотранспортеров несет N-концевую сигнальную последовательность, разрешающую выход в периплазматическое пространство с использованием Sec-машины, работающей, как описано ранее, в системе секреции типа II. Причем большинство сигнальных последовательностей у автотранспортеров необычно длинные, что может отражать необходимость некоторых дополнительных требований для транспорта этих белков через внутреннюю мембрану. N-концевая сигнальная последовательность примыкает к домену  $\alpha$ , за которым следует С-концевой домен  $\beta$ . Последний имеет характеристики белков наружной мембраны и предназначен для формирования пронизывающей мембрану бочкообразной (barrel) структуры, стенки которой состоят из 10–14 петель полипептидной цепи  $\beta$ -домена, находящейся не в  $\alpha$ -, а в  $\beta$ -конфигурации (вторичной структуре). Такой, условно говоря, бочонок не имеет дна и крышки, и через него перемещается домен  $\alpha$ , называемый также «домен-пассажир». Эта сформированная  $\beta$ -доменом пора по расчетам должна быть узкой, поэтому предполагается, что  $\alpha$ -домен проталкивается как близкая к линейной структура. В соответствии с этим было показано, что введение в район  $\alpha$ -домена дисульфидных мостиков ингибирует секрецию. Нерешенным остается вопрос, как этот домен, будучи только во вторичной структуре, сохраняет эту структуру и при этом не подвергается действию протеаз в течение контакта с наружной мембраной и при перемещении через нее? Возможно, что периплазматические шапероны играют здесь какую-то роль или же часть самого белка играет роль внутримолекулярного шаперона. В противоположных гипотезах предполагается, что транспорт через внутреннюю и внешнюю мембраны может быть объединенным процессом. В этом отношении необычно длинный секреторный сигнал может играть определенную роль.

До сих пор остается невыясненным вопрос, в любое ли место наружной мембраны может встраиваться  $\beta$ -домен секретируемых по типу V белков. Многие авторы считают, что в этой системе должны работать специальные белки, предварительно встраивающиеся в наружную мембрану и тем самым определяющие место образования  $\beta$ -бочонка. На роль такого белка претендует протеин Omp85/YaeT, который имеется у многих видов бактерий, а также в мембранах митохондрий и пластид эукариот. Однако прямых доказательств участия Omp85/YaeT в интеграции  $\beta$ -доменов секретируемых по типу V белков пока не получено.

После выхода на наружную поверхность клетки судьба «пассажиров» оказывается различной в зависимости от того, что секретируется. Два домена могут оставаться ковалентно или нековалентно связанными либо  $\alpha$ -домен может протеолитически отщепляться и функционировать самостоятельно уже во внеклеточном

пространстве. Отщепление может происходить как автокаталитически, так и в некоторых случаях с участием локализуемых во внешней мембране протеаз.

В том случае, когда домен-пассажи́р остается ковалентно связанным с  $\beta$ -доменом, он играет в большинстве случаев роль адгезина, т. е. фактора патогенности, обеспечивающего прикрепление к тканям организма-хозяина. В частности, адгезины *Escherichia coli* AIDA-I и Ag43, YadA *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*, Нia *Haemophilus influenzae*, Prn *Bordetella pertussis* представляют собой типичные белки-ауто транспортеры.

Для освободившихся  $\alpha$ -доменов протеаз везде всего установлена роль протеаз. Кроме уже упоминавшейся IgA1-протеазы *Neisseria gonorrhoeae* и *Neisseria meningitidis* показано участие в патогенезе ряда сериновых протеаз энтеробактерий. Они даже получили собственное название, чаще всего используемое в виде аббревиатуры — SPATE (от англ. the serine protease autotransporters of *Enterobacteriaceae*). Эти протеазы относятся к группе цитотоксинов типа V и их примерами являются протеолитический токсин Pet и гемагглютинирующий/гемоглобинсвязывающий токсин Tsh/Нбр штаммов *Escherichia coli*, вызывающих «диарею путешественников», диарею детей первого года жизни и персистентную диарею у ВИЧ-инфицированных. Сюда же попадают токсин SepA *Shigella flexneri*, токсин PrtS клинических штаммов *Serratia marcescens*, протеазы-муциназы Pic и SepA различных видов шигелл. Из не относящихся к энтеробактериям патогенов, способных секретировать протеазы по пути секреции V, можно назвать *Haemophilus influenzae* (Нар-белок) и *Bordetella pertussis* (протеаза SphB1 и придающий резистентность к комплементу белок BrkA). Кроме того, белками-ауто транспортерами являются эстераза EstA *Pseudomonas aeruginosa* и токсин VacA *Helicobacter pylori*.

Следует отметить, что все эти белки имеют достаточно большие молекулярные массы, превышающие массы тех белков, которые секретироваются через системы типа I и типа II. Существует мнение, что систему типа V следует рассматривать как специализированную для транспорта крупных белков, поэтому в обзорах последних лет в эту систему включают и рассматриваемую ранее отдельно так называемую двухпартнерную систему секреции или TPS (от англ. the two-partner secretion). Основанием для этого служит следующее.

В TPS-системе секретлируемый белок, обозначаемый TpsA, переносится в периплазматическое пространство с помощью Sec-машины независимо от второго партнера — белка TpsB, для чего у каждого из этих белков на N-концах имеются соответствующие сигнальные последовательности. Белки TpsB имеют пространственную структуру, очень похожую на  $\beta$ -домен белков-ауто транспортеров, и после встраивания в наружную мембрану образуют пору-бочонок из 10–12 петель с  $\beta$ -структурой, через которую и секретировается белок TpsA, т. е. фактически основное отличие от типичной системы секреции типа V заключается в том, что, условно говоря,  $\alpha$ - и  $\beta$ -домены разобщены, но при секреции кодирующие их гены всегда экспрессируются совместно и для каждого TpsA есть свой TpsB.

Примерами секретлируемых таким путем факторов патогенности служат: цитолизин ShlA *Serratia marcescens* (соответствующий ему TpsB называется ShlB), цитолизин EthA *Edwardsiella tarda* (TpsB — EthB); адгезины HMW1 и HMW2 *Haemophilus influenzae*, (TpsB — HMW1B и HMW2B соответственно), адгезины LspA1 и LspA2 *Haemophilus ducreyi* (TpsB — LspB1 и LspB2 соответственно); филаментозный гемаг-

глютинин FHA *Bordetella pertussis* (TpsB – FhaC). Все эти белки имеют большие молекулярные массы и состоят не менее чем из 3000 аминокислотных остатков. Наибольший из секретируемых таким путем белков обнаружен при протеомном анализе *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 – его масса составляет 361 594 Да, а количество аминокислотных остатков – 5627.

**Система секреции типа VI (Т6SS)** описана недавно. В начале 2000-х гг. при анализе сиквенсов островов патогенности возбудителей различных болезней было зафиксировано консервативное семейство генов, функции которых на тот момент были не ясны. Но к 2006 г. удалось установить, что продукты этих генов формируют специализированную секреторную систему, функционально сходную с системами типа III и IV – система обеспечивает доставку секретируемого белка непосредственно в цитоплазму хозяйских клеток.

Согласно данным, полученным при анализе нуклеотидных последовательностей патогенов человека и животных, около четверти исследованных возбудителей обладают такой системой. В основном это представители отдела *Proteobacteria*, в частности *Vibrio cholerae*, *Edwardsiella tarda*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis* и *Burkholderia mallei*, но, кроме этого, сходные группы генов обнаружены у почвенных и водных бактерий из пока еще плохо изученных отделов *Planctomycetes* и *Acidobacteria*. Предполагается, что у непатогенных бактерий Т6SS может иметь отношение к образованию биопленок, и патогены могли получить кодирующую эту систему гены в результате горизонтального переноса генетической информации.

Количество генов, входящих в Т6SS-кластеры, колеблется от 15 до 25, и пока еще не все продукты этих генов охарактеризованы структурно и функционально. Из хорошо охарактеризованных и имеющих отношение к структурной части системы типа VI можно привести белок Hcp (от англ. **h**emolysin **c**oregulated **p**rotein) и белок VgrG (от англ. **v**aline–**g**lycine **r**epeat **p**rotein **G**), описанные для энтеропатогенного штамма *E. coli* O157: H7. Наличие гомологов этих белков или кодирующих их генов у других видов бактерий считается критерием присутствия у данных бактерий Т6SS.

В экспериментах с выделенным и очищенным белком Hcp было установлено, что он способен образовывать кольцевые олигомеры из шести молекул, которые затем объединяются в трубочки с внутренним диаметром 4,0 и длиной около 100 нм.

Белок VgrG имеет ярко выраженное структурное сходство с белками бактериофага Т4, которые формируют так называемую «иглу» (от англ. the needle complex) на конце хвостового отростка. С помощью этого комплекса бактериофаг прокалывает мембрану и вводит свою ДНК в цитоплазму бактериальной клетки. В образующих «иглу» белках gp27 и gp5 бактериофага имеются характерные β-спиральные участки в С-концевом домене, от которых зависит их способность проходить через мембрану. Именно такие участки обнаружены в белке VgrG и его аналогов у других бактерий. Кроме того, белки бактериофага образуют комплексы из трех молекул (тримеры), которые затем и собираются в «иглу». Белок VgrG также спонтанно образует тример. Плюс к этому у белка VgrG и его гомологов в N-концевой части обнаружен также дублированный участок, имеющий структурное сходство с кольцевыми олигомерами описанного выше белка Hcp. Все это послужило основанием для того, чтобы предполагать наличие у бактерий трубчатых структур с «иглой» на конце, подобных имеющимся в хвостовом отростке Т-четных бактериофагов.

Дальнейшие исследования показали, что третьим обязательным компонентом T6SS является белок TssE (от англ. type six subunit E), который имеет высокую степень гомологии с белком gp25 бактериофага T4. У бактериофага из этого белка построена базальная пластинка хвостового отростка, к которой крепится сократимый чехол хвостового отростка, и через отверстие в которой при сокращении чехла выдвигается полый стержень с «иглой» на конце.

Еще более значимым подтверждением сходства секреторного аппарата T6SS с хвостовыми отростками бактериофагов стало описание у *Vibrio cholerae* и *E. coli* двух белков, получивших названия VipA и VipB. Эти два белка обладают способностью взаимодействовать с АТФазой ClpV, что и легло в основу их наименований (от англ. ClpV-interacting protein). На чистых препаратах этих белков с помощью электронной микроскопии было установлено, что VipA и VipB способны объединяться в походящие на 12-зубые шестеренки полые циклические структуры, которые легко распадаются в присутствии АТФ и АТФазы ClpV. Дальнейшие исследования, основанные на использовании химерных белков VipA-GFP и показавшей люминесцентной микроскопии в сочетании с электронной криотомографией, показали, что внутри клеток *Vibrio cholerae* и *Pseudomonas aeruginosa* имеются построенные из Vip-белков длинные узкие структуры, соединенные одним концом с мембраной, причем длина этих структур периодически меняется — длинные структуры превращаются в короткие в течение приблизительно 5 мс. Удалось также установить, что короткие варианты таких структур уже не возвращаются в исходное состояние, а распадаются, и этот распад зависит от присутствия в клетках АТФ и АТФазы ClpV.

Важная особенность всех этих исследований заключается в том, что описанные выше структуры удается обнаруживать в клетках бактерий при их культивировании на поверхности плотных сред. При этом существенным для образования так называемых T6SS-органелл является не контакт с твердой поверхностью, а контакт с соседствующими бактериальными клетками. В частности, для *Pseudomonas aeruginosa* установлено, что располагающиеся рядом на плотной среде сестринские клетки атакуют друг друга с использованием T6SS-органелл, причем обе клетки сохраняют жизнеспособность, поскольку у каждой из них имеются специфические молекулы, защищающие их от доставляемых T6SS эффекторных молекул. В то же время клетки другого вида, например *Vibrio cholerae* или *E. coli*, атакованные сходным образом, гибнут в результате этих взаимодействий. Такого рода контакты получили название опосредованных T6SS-дуэлей (от англ. T6SS dueling согласно Basler and Mekalanos, 2012), и предполагается, что именно эти дуэли лежат в основе образования микроорганизмами однородных биопленок на твердых поверхностях.

Исходя из этого для патогенных микроорганизмов система секреции типа VI служит как для воздействия на клетки хозяина (поскольку доказано, что часть доставляемых этой системой эффекторов имеют мишени внутри эукариотических клеток), так и для реализации конкурентных взаимоотношений с микроорганизмами, которые могут возникать в процессе инфицирования хозяина. Это подтверждается тем, что часть доставляемых T6SS-эффекторов имеют мишени в бактериальных клетках, например ферменты, действующие на гликан и пептидные связи в муреине. Некоторые эффекторы, вероятно, могут действовать и на прокариотические, и на эукариотические мишени, что также предполагает разнопла-

новость в применении системы секреции типа VI. Судя по всему, в зависимости от складывающихся обстоятельств и поступающих из окружающей среды сигналов патогены формируют T6SS-органеллы для различных целей, среди которых можно обозначить уничтожение конкурентов в местах обитания, установление тесных контактов с сестринскими клетками и прямое воздействие на клетки инфицируемого хозяина.

Предположительная схема формирования и действия секреторного аппарата типа VI, обобщающая имеющиеся на 2014 г. данные, приведена на рис. 6.

Этап А на рис. 6 отображает инициированное какими-либо внешними сигналами появление в цитоплазме бактериальной клетки белков VgrG и тех эффекторов, которые будут доставляться в клетку-мишень в составе формируемого из трех молекул VgrG своеобразного наконечника T6SS-органеллы, или «иглы». Установлено, что такой наконечник может формироваться путем объединения нескольких различных вариантов VgrG-белков, причем у некоторых бактерий, например *Rhizobium leguminosarum*, обнаружен только один вариант VgrG, тогда как у *V. cholerae* – три, у *P. aeruginosa* – десять, а у обладателя одного из самых крупных бактериальных геномов – почвенных миксобактерий *Sorangium cellulosum* – выявлено 32 *vgrG*-гена. В ряде работ также показано, что белки VgrG способны эффективно объединяться с так называемыми PAAR-белками. Эти белки названы так из-за наличия в их первичной структуре последовательности из остатка пролина, двух аланиновых и одного аргининового остатков в указанном в названии порядке (от англ. proline, alanine, alanine, arginine-motif-containing proteins). Считается,

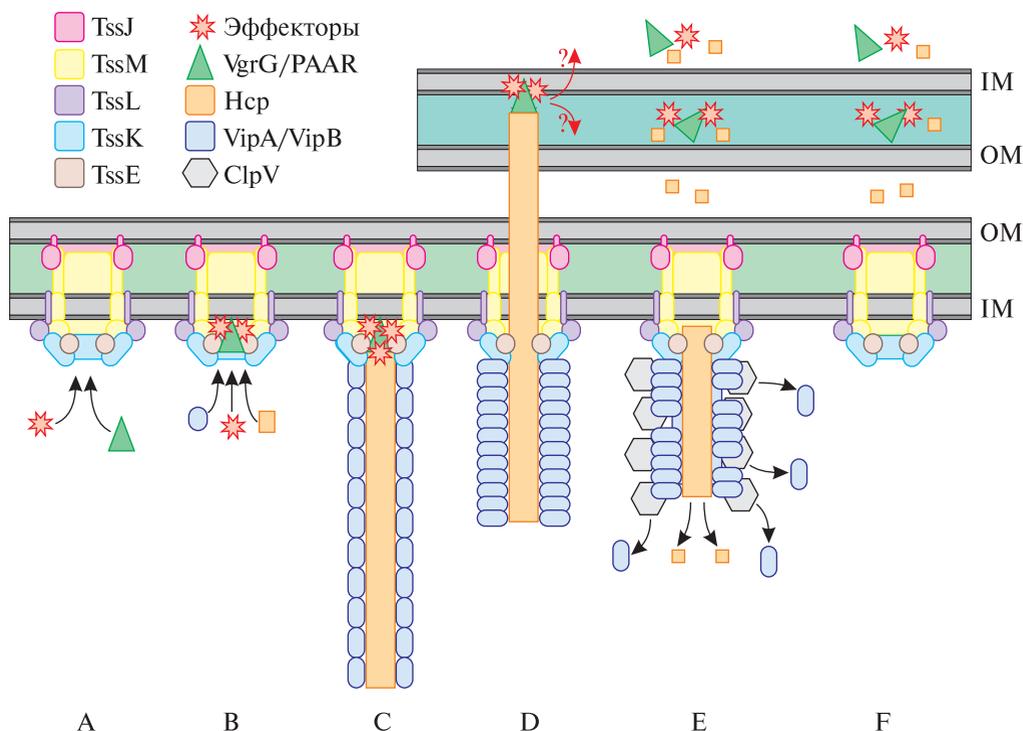


Рис. 6. Схема сборки и функционирования T6SS (по В.Т. Но et al., 2014)

что PAAR-белки, связывая ионы металлов, обеспечивают образуемому из тримера белков VgrG конусообразному кончику «иглы» твердость, необходимую для механического воздействия на клеточные стенки как своей клетки, так и клетки-мишени. Анализ геномных баз данных показал, что бактерии могут синтезировать сотни разнообразнейших PAAR-белков, отличающихся наличием дополнительных доменов с различными эффекторными функциями. В частности, секретируемая через T6SS нуклеаза RhsA фитопатогенных бактерий *Dickeya dadantii* представляет собой типичный PAAR-белок и доставляется в клетки-мишени за счет образования водородных связей с С-концевой консервативной частью белков VgrG. Предполагается, что сходным образом и многие другие PAAR-белки могут вовлекаться в секрецию еще на первой стадии формирования T6SS-органелл.

На этапе **В** (см. рис. 6) происходит взаимодействие формирующегося наконечника будущей органеллы с закрепленными на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны белками TssE и TssK, которые фактически играют роль базальной пластинки в T6SS-органелле. Эта базальная пластинка тесно связана с состоящим из белков TssM, TssL и TssJ полым комплексом, объединяющим внутреннюю и наружную мембраны в бактериальной оболочке. При этом белком, закрепляющим такой комплекс в наружной мембране, является липопротеин TssJ. Недавно установлено, что в формировании описываемой части секреторного аппарата у бактерий некоторых видов принимают участие не указанные на схеме белки TssA, TssF и TssG, а также вспомогательный белок Fha (от англ. fork/head-associated protein). У *P. aeruginosa* и *V. cholerae* этот дополнительный белок предположительно запускает сборку T6SS-органеллы при поступлении соответствующих сигналов через сеть сигнальных белков TagQ, TagR, TagS и TagT (названия белков этой группы происходят от англ. type six secretion-associated gene). Показано, что такая сигнальная сеть срабатывает под воздействием различных стимулов (контакт с твердой поверхностью, атака со стороны соседствующих клеток в ходе T6SS-дуэлей, повреждения поверхностных структур клетки защитными факторами хозяина и др.), что и позволяет клетке вовремя начать сборку T6SS-органеллы, которая осуществляется на следующем этапе С.

В ходе этапа **С** (см. рис. 6) множество олигомеризующихся молекул Hcp начинают присоединяться к уже закрепленному в базальной пластинке наконечнику из белков VgrG и PAAR, формируя полую структуру около 1000 нм длиной, что соответствует приблизительно ширине палочковидной клетки *P. aeruginosa*. По всей длине эта трубка из белка Hcp (Hcp tube) покрывается множеством молекул белков VipA и VipB, формируя тем самым аналог сократительного чехла хвостового отростка Т-четных бактериофагов.

Этап **Д** на рис. 6 отражает происходящее при поступлении соответствующих сигналов сокращение этого поверхностного слоя T6SS-органеллы, в результате чего находящаяся внутри чехла трубка выталкивается через базальную пластинку и прилегающий к ней межмембранный комплекс. Поскольку все эти события, как указывалось ранее, происходят в течение 5 мс, такая снабженная острым и твердым наконечником структура, подобно копью, пронзает оболочку находящейся рядом клетки-мишени. Исходя из того, что в сокращенном состоянии T6SS-органелла имеет длину около 500 нм, зона поражения мишени атакующей

клеткой составляет также около 500 нм. Изображенная на рис. 6 ситуация отражает попадание конца Т6SS-органеллы и доставку Т6SS-эффекторов в периплазматическое пространство бактериальной клетки-мишени. Однако вполне вероятна и ситуация, при которой сбрасывание наконечника и освобождение эффекторов происходит непосредственно в цитоплазме клетки-мишени, будь это прокариотическая или эукариотическая клетка. Вопрос о том, сколько и какие эффекторы доставляются сразу при атаке в составе отделяющегося и разделяющегося на отдельные молекулы наконечника, а сколько транспортируются через полую Нср-трубку, остается открытым. Точно так же не ясно пока, как и чем определяется состав доставляемых в клетку-мишень эффекторов, поскольку в качестве таковых охарактеризованы как действующие против эукариот факторы патогенности (токсины, нарушающие структуру или динамические перестройки актиновых волокон цитоскелета; нуклеазы; липазы; токсины, изменяющие характер слияния цитоплазматических мембран, и ряд других), так и губительно влияющие на бактериальные клетки вещества (мурамидазы и пептидазы, разрушающие компоненты клеточных стенок; бактериоциноподобные вещества, деполяризующие мембраны бактерий; специфические в отношении сложных липидов липазы и др.).

Этап Е на рис. 6 отражает представление о Т6SS-органеллах как о системах одноразового использования. Точно показано, что сокращенные (укороченные) Т6SS-органеллы исчезают внутри осуществивших атаку клеток благодаря действию АТФазы ClpV, которая разделяет сокращенный чехол на отдельные молекулы VipA и VipB, а также стимулирует распад оставшейся внутри клетки части Нср-трубки. Считается, что полученные при этом отдельные молекулы не разрушаются, а могут быть использованы при необходимости для построения в ближайшее время новой Т6SS-органеллы. При этом находившаяся вне клетки часть Нср-трубки также разрушается, что освобождает связывающий внутреннюю и наружную мембраны комплекс и базальную пластинку для возможного последующего использования. Именно это состояние системы секреции типа VI изображено на рис. 6 как этап F.

Последней из систем секреции, которая уже получила цифровое наименование, является **система секреции типа VII (T7SS)**. Ее существование было предсказано в конце 1990-х гг. при анализе полной последовательности генома типового штамма возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и далее подтверждено в ходе экспериментальной работы с другими штаммами *Mycobacterium tuberculosis* и другими видами рода *Mycobacterium* – *M. bovis*, *M. avium*, *M. marinum*.

Для всех микобактерий характерно необычное строение их клеточных стенок. По химическому составу и архитектуре расположенных над цитоплазматической мембраной слоев эти бактерии ближе к грамположительным – у них отсутствует периплазматическое пространство, имеется примыкающий к мембране пептидогликановый слой, но не имеется характерной для грамотрицательных бактерий наружной липопротеиновой мембраны. Однако, в отличие от типичных грамположительных бактерий, у относящихся к отделу *Actinobacteria* микобактерий в клеточной стенке муреиновые комплексы чередуются с комплексами из арабиногалактана, к которым присоединены молекулы миколовых кислот. Эти кислоты представляют собой особо длинные (количество атомов углерода в пределах 70–90)

и разветвленные (боковые цепи содержат до 24 атомов углерода) жирные кислоты, и плотность их расположения такова, что из них формируется слой толщиной 8–10 нм. Как и положено жирным кислотам, они нерастворимы в воде, к тому же между ними располагаются молекулы так называемых свободных гликолипидов сложного состава (фтиоцеролдимикокерозаты, фосфотидилинозитолманнозиты, сульфолипиды, димикотрегалоза, она же корд-фактор, и др.), которые еще больше повышают гидрофобность этого слоя. В связи с этим эту часть клеточной стенки называют микомембраной.

Наличие микомембраны коррелирует с относительно малым количеством секретлируемых в окружающую среду белков, причем у тех, которые секретируются, отсутствуют сигнальные последовательности, характерные для белков, транспортируемых через системы секреции типов I–VI. Поэтому, когда геномный анализ показал наличие у микобактерий около 10 % генов, кодирующих белки необычного аминокислотного состава, встал вопрос о роли этих белков в жизнедеятельности и патогенности возбудителей туберкулеза.

Такие белки отличаются наличием повторяющихся сочетаний либо остатков пролина и глутаминовой кислоты, из-за чего в английской аббревиатуре их называют PE-белками (E – обозначение глутаминовой кислоты в однобуквенной системе), либо пролина, пролина и глутаминовой кислоты (соответственно эти белки называются PPE). Кодирующие эти белки гены в геноме микобактерий чаще всего образуют кластеры с генами, которые кодируют мембранассоциированные белки и белки с АТФазной активностью, обычно участвующие у других бактерий в секреции. Это позволило предположить, что такие кластеры кодируют белки систем секреции, и их стали называть ESX. Название было дано как аббревиатура от английской фразы «ESAT-6 secretion system X», поскольку структура собственно системы секреции еще была неизвестна. Белок ESAT-6 уже был известен как один из факторов патогенности микобактерий, и его название происходит от фразы «early secreted antigenic target of 6 kDa» – рано активируемая антигенная мишень с массой 6 кДа. Реально этот белок вызывает образование пор в мембране эритроцитов и приводит их к гибели, а также обеспечивает выход микобактерий из фагосомы в цитоплазму фагоцитов на стадии внутриклеточного существования. Вспомогательным белком для ESAT-6 является белок CFP-10 (от англ. culture filtrate protein of 10 kDa – белок культуральной жидкости с массой 10 кДа). Ген, который кодирует CFP-10, находится в одном опероне с геном, кодирующим ESAT-6, и они экспрессируются совместно. Эти белки относятся к семейству PPE.

Дальнейшее изучение геномов микобактерий показало, что у разных видов микобактерий соответствующие ESX кластеры генов могут повторяться до пяти раз, сочетаясь с генами различных белков из семейств PE и PPE. Тогда первое открытое сочетание генов секреции и генов секретлируемых белков стали называть ESX-1, а остальные соответственно получали названия от ESX-2 до ESX-5. В 2007 г. было предложено все эти варианты относить к типу секреции VII.

Существенно, что количество ESX-систем достаточно хорошо коррелирует с уровнем патогенности микобактерий. Самые патогенные виды рода *Mycobacterium* (так называемые медленно растущие *M. avium*, *M. bovis*, *M. marinum*, *M. tuberculosis*, *M. leprae*) имеют в своем геноме все пять ESX. Быстрорастущие и менее патогенные *M. smegmatis* и *M. gilvum* имеют только три таких кластера.

Еще одним свидетельством причастности системы секреции типа VII к патогенным свойствам является отсутствие у вакцинного штамма BCG (бацилла Кальметта – Герена, широко применяемая для профилактики туберкулеза живая вакцина) одного из кластеров (ESX-1). Получилось так, что еще в первой половине XX в. эмпирически удалось отобрать штамм с делецией части хромосомы, которая сделала его невирулентным, но оставила высокоиммуногенным. Это еще раз подтверждает, что только совокупность всех пяти вариантов ESX-систем делают штаммы высокопатогенными.

Механизм действия и строение секреторного аппарата типа VII изучены пока мало, но на примере секреции комплекса ESAT-6 – CFP-10 его схема в общих чертах изображена на рис. 7.

Белок ESAT-6 после синтеза на рибосомах объединяется с цитоплазматическим белком-шапероном CFP-10, образуя пригодный для секреции гетеродимерный комплекс ESAT-6 – CFP-10. Этот комплекс распознается белком Rv3871, который присоединяется к С-концевому участку белка CFP-10. Далее белок Rv3871 связывается с локализованным в цитоплазматической мембране белком Rv3870, образуя активную АТФазу, которая предположительно должна снабжать процесс секреции энергией.

К этому времени в цитоплазматической мембране уже должна быть сформирована пора из белка Rv3877 (этот белок выбрали для такой роли из-за того, что он имеет 11 трансмембранных доменов), в которую и направляется секретируемый комплекс. Одновременно с этим комплексом с помощью пока еще не изученного механизма к каналу направляется белок Rv3616c (его второе название – EspA), поскольку экспериментально установлено, что EspA и комплекс ESAT-6 – CFP-10 всегда секретируются совместно, хотя во внешней среде обнаруживаются как отдельные частицы.

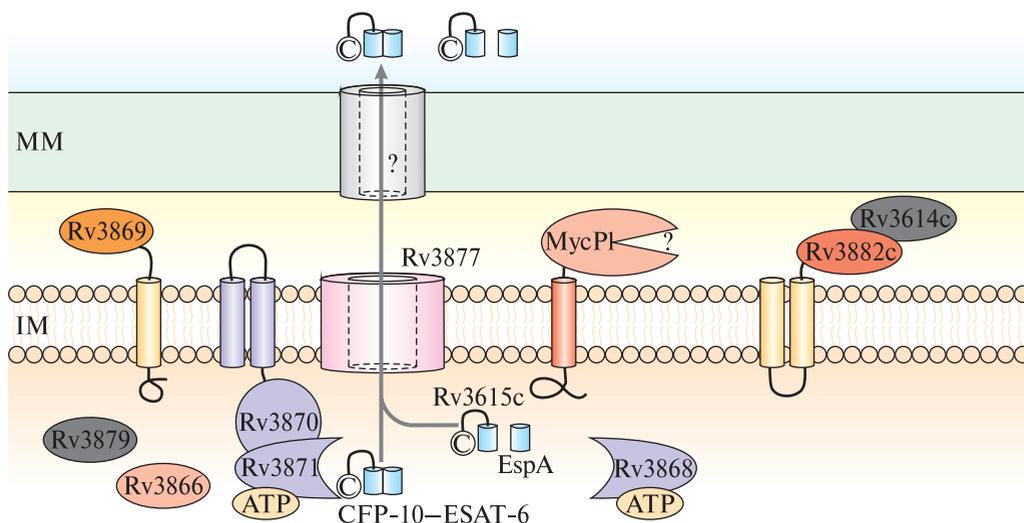


Рис. 7. Предположительная схема работы системы секреции типа VII:  
 ММ – микомембрана клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*;  
 ИМ – цитоплазматическая мембрана *Mycobacterium tuberculosis*.  
 Остальные пояснения приводятся в основном тексте (по Abdallah AM. et al., 2007)

Из каких белков строится проходящий через микомембрану канал и как он соединяется с порой во внутренней мембране, пока не установлено. Экспериментально не подтверждена и роль белка Rv3868, который по своей аминокислотной последовательности должен быть AAA+-белком (от англ. ATPases Associated with diverse cellular Activities — так называют АТФазы, участвующие в очень разных внутриклеточных процессах в клетках прокариот и эукариот), но предполагается, что он должен снабжать энергией процесс сборки секреторного аппарата.

В отношении функций (см. рис. 7) других свободных цитоплазматических белков и белков, интегрированных в мембрану, сведений пока нет, но отсутствие этих белков у мутантных бактерий сказывается на секреции EspA и комплекса ESAT-6 – CFP-10.

К настоящему времени гены, гомологичные ESX-генам микобактерий, обнаружены у некоторых грамположительных микроорганизмов, в частности у *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptomyces coelicolor*. Это позволяет некоторым авторам утверждать, что первоначально считавшаяся чисто микобактериальной система секреции типа VII должна рассматриваться как общая секреторная система для грамположительных бактерий из отделов *Actinobacteria* и *Firmicutes*.

Еще одной важной для патогенеза системой секреции является специализированная система для построения фимбрий и пилосов различного назначения на поверхности клеток грамотрицательных бактерий. Она не получила цифрового наименования и называется **SU-секреционный путь** (от англ. *chaperone/usher secretion pathway* или *chaperone/usher machinery*). В русскоязычном изложении это может звучать как секреция, опосредованная взаимодействием шаперонов и «швейцаров». Из возможных вариантов перевода слова «usher» слово «швейцар» кажется наиболее приемлемым, исходя из той роли, которую исполняют локализованные в наружной мембране молекулы.

Образуемые с помощью такой системы пилусы и фимбрии наиболее выражены у представителей класса *Gamma-Proteobacteria* и используются патогенными бактериями в основном для прикрепления к клеткам хозяина на первых стадиях его колонизации. В частности, для патогенных энтеробактерий (энтеропатогенные эшерихии, сальмонеллы, йерсинии, протеи) так называемые фимбриальные адгезины являются основными факторами вирулентности и при их отсутствии инфекционный процесс фактически не развивается. У *Yersinia pestis* имеются особого строения фимбрии, образующиеся на поверхности клетки в большом количестве и формирующие своеобразную «шубу», защищающую такие клетки от фагоцитоза. У многих бактерий такие пилусы и фимбрии задействованы в формировании биопленок на твердых поверхностях и микроколоний при существовании в жидкой среде. Показано также, что собственно белки пилей и фимбрий, вводимые в чистом виде в организм лабораторных животных, вызывают мощные воспалительные процессы и развитие иммунных ответов на присущие им антигенные детерминанты. Это позволяет рассматривать их как самостоятельные факторы вирулентности, действующие не только на этапах адгезии и колонизации, но и на более поздних стадиях инфекционного процесса.

Морфологически собираемые с помощью SU-системы структуры делятся на две группы. Это могут быть короткие, достаточно жесткие палочковидные

структуры, состоящие из субъединиц одного (реже двух) типов, количество которых обычно более 1000. Диаметр таких пилусов – 7–8 нм, а длина – около 2 мкм. На верхнем конце таких пилусов имеется более узкий (около 2 нм) гибкий кончик длиной около 40 нм, который и определяет адгезивные свойства. Такое строение имеют так называемые Р-пилусы энтеробактерий. К этой же структурной группе СУ-пилусов относят пилусы типа 1 энтеропатогенных эшерихий. Они несколько тоньше и короче, чем Р-пилусы, и имеют более короткий (10–19 нм) гибкий кончик.

Вторую морфологическую группу СУ-пилусов составляют типичные гибкие фимбрии, по диаметру сопоставимые с концевыми отростками Р-пилусов и пилусов типа 1. Это изначально гибкие, состоящие приблизительно из 1000 одинаковых субъединиц, структуры, которые могут переплетаться и соединяться друг с другом, образуя подобие капсулы, или «шубу», на поверхности бактериальной клетки. Такое строение характерно для фимбрий, формирующих так называемую F1-капсулу у *Yersinia pestis*.

Структурные гены белков-пилинов, необходимых для формирования такой конкретной поверхностной структуры, обычно располагаются в одном кластере с генами, кодирующими белки соответствующего секреторного аппарата – шапероны и белки-швейцары (ushers). Активность этих генов регулируется координированно, что и обеспечивает быстрое образование необходимых пилусов и фимбрий после получения бактериальной клеткой определенного сигнала.

Несмотря на отличия конкретных шаперонов и швейцаров по специфичности, они сохраняют общий характерный способ функционирования, поэтому можно рассмотреть действие СУ-системы на примере обобщенной схемы.

Эту систему следует отнести к двухэтапным или Sec-зависимым (рис. 8). Молекулы белков-пилинов по мере их синтеза на рибосомах направляются к цитоплазматической мембране и с помощью секреторной машины (SecYEG) выводятся в периплазматическое пространство. В периплазме к этому времени уже находятся специфические периплазматические шапероны, структура которых позволяет быстро присоединять к себе соответствующий пилин. Два домена в таком шапероне расположены в пространстве так, чтобы между ними могла поместиться молекула пилина, а специальная петля на N-концевом домене пилина попала в определенное место на стыке двух доменов шаперона. Такой характер связывания пилина с шапероном предотвращает преждевременный фолдинг пилина, защищает его от разрушения периплазматическими протеазами и одновременно обеспечивает возможность контакта на следующем этапе с такой же молекулой пилина в основании строящегося пилуса или фимбрии. Заканчивается первый этап перемещением комплекса «пилин – шаперон» к уже сформировавшемуся в наружной мембране сочетанию двух молекул-швейцаров. Каждая встроенная в мембрану молекула-швейцар устроена таким образом, что ее С-концевой участок образует пору в мембране, а N-концевой домен свободно перемещается с внутренней стороны наружной мембраны.

На втором этапе свободный N-концевой домен одного из швейцаров связывается с шапероном этого комплекса и перемещает комплекс к основанию строящегося пилуса. При этом уже находящийся здесь ранее пришедший комплекс «пилин – шаперон» распадается: имеющийся в нем пилин остается связанным со

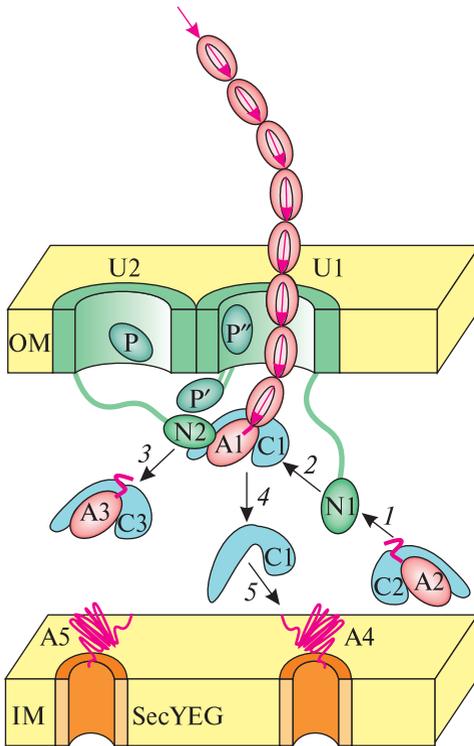


Рис. 8. Схема работы CU секреторного пути:

OM – наружная мембрана; IM – цитоплазматическая мембрана; A1–A5 – белковые субъединицы пилуса; C1–C3 – периплазматические шапероны; U1 и U2 – две молекулы-швейцары; N1 и N2 – N-концевые домены двух различных молекул-швейцаров; P – вильчатый домен швейцара 2; P' и P'' – два возможных положения вильчатого домена швейцара 1. Стрелки и цифры (1–5) обозначают происходящие в периплазме этапы функционирования системы и направления перемещения молекул в ходе них (по V. Zav'yalov et al, 2010)

швейцаром, а шаперон освобождается (на рис. 8 это этап 4). Подходящий в этот момент комплекс занимает его место, новая молекула пилина оказывается рядом с уже прикрепленной и соединяется с ней. В это время новый комплекс «пилин – шаперон» с помощью N-концевого домена второго шаперона перемещается сюда же, предшествующий комплекс распадается, пилин из него присоединяется к основанию растущего пилуса, а шаперон уходит для связывания новой молекулы пилина. Таким образом, действуя попеременно, молекулы-швейцары наращивают пилус от основания до полного его построения и проталкивают нарастающую структуру через пору одного из швейцаров. Суммируя роль швейцаров, можно сказать, что они являются своеобразной платформой для сборки, закрепления в мембране и перемещения строящегося пилуса на наружную поверхность, проявляя тем самым и структурную, и каталитическую, и динамическую (двигательную) активность.

Заканчивая рассмотрение систем секреции факторов патогенности и вирулентности, следует отметить их многообразие и одновременно широкую распространенность некоторых из них среди бактерий различных систематических групп. Важно также и то, что многие патогенные бактерии имеют целый набор различных систем секреции и используют их в различных этапах своих жизненных циклов. Детальное изучение уже известных систем, а также поиск новых интенсивно продолжаются и являются в настоящее время приоритетнейшими направлениями современной медицинской микробиологии. Полученные в ходе таких исследований знания становятся потенциальной основой новых методов профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

## **1.6. РОЛЬ МАКРООРГАНИЗМА В ИНФЕКЦИИ И ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ СРЕДЫ НА ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС**

Как указывалось, инфекционный процесс представляет собой эволюционно сложившееся взаимодействие патогена и его хозяина. На непосредственное воздействие факторов патогенности болезнетворного микроорганизма следует адекватный ответ макроорганизма, реализуемый на основе конститутивных и индуцибельных защитных механизмов. Фактически изучением функционирования этих механизмов занимается иммунология – наука, основы которой студентам пятого курса уже известны, поэтому здесь мы ограничимся рассмотрением влияния факторов внешней среды на протекание инфекции.

Реально такое влияние осуществляется как воздействие на макроорганизм, поскольку стратегия собственно паразитизма заключается в его стремлении уйти от неблагоприятных абиотических факторов, изменить которые патоген не в состоянии. Условно говоря, обитая во внутренней среде хозяина или хотя бы на поверхности его тела (например, на слизистых оболочках пищеварительного или дыхательного тракта), бактерии уходят от неблагоприятных температур, иссушения, действия различного рода излучений и химических веществ, фактически перекладывая влияние неблагоприятных факторов на хозяина. Поэтому и приходится рассматривать влияние факторов внешней среды на инфекционный процесс именно как влияние этих факторов на макроорганизм, в медицинском аспекте – на организм человека.

Максимально выраженный уровень защиты человека от стремящегося его колонизировать патогена наблюдается при оптимальном функционировании всех систем жизнеобеспечения. Поэтому условия среды, которые обеспечивают наилучшее функционирование человеческого организма в целом, тормозят развитие инфекционного процесса. Ведь в этом случае патогену приходится преодолевать самую высоковыраженную защиту. И наоборот, любое отклонение от нормального физиологического состояния делает инфекционный процесс более выраженным и с точки зрения его протекания и терапии – более тяжелым.

Здесь следует подчеркнуть, что человеческий организм существенно меняется в течение жизни. В зависимости от возраста его способность противостоять действию патогенных микроорганизмов неодинакова, в силу чего для ряда инфекционных заболеваний отмечается приуроченность к определенным возрастным группам. Причем ряд болезней с приблизительно одинаковой эффективностью поражают и детей, и людей преклонного возраста, что преимущественно объясняют состоянием так называемых первичных защитных барьеров (слизистые оболочки, кожные покровы) и уровнем выраженности иммунных ответов. У детей первых лет жизни еще не все защитные механизмы организма достигают максимально возможного выражения, а у людей преклонного возраста общее физиологическое состояние уже не позволяет поддерживать функционирование этих механизмов на максимальном уровне. В силу этого влияние факторов внешней среды на протекание инфекционных процессов следует изучать, а полученные результаты интерпретировать с учетом возрастных особенностей организма.

Естественно, что человеческий организм в течение жизни подвергается постоянному комплексному воздействию различных факторов среды и разделить действие этих факторов на организм (а в нашем контексте — на инфекционный процесс) можно лишь условно. Тем не менее медики пытаются оценить **роль физических и химических факторов среды в протекании инфекционных процессов**.

Если начинать с **химических факторов**, то одно из наиболее заметных влияний на ход инфекции оказывает количество и качество поступающих в организм питательных веществ. Установлено, что любое голодание, т. е. недополучение необходимого количества углеводов, жиров, минеральных компонентов, неблагоприятно сказывается на устойчивости к инфекционным заболеваниям. Но наиболее выраженный эффект имеет белковое голодание, что легко объяснимо. Жизнедеятельность любых клеток и лейкоцитов в особенности зависит от своевременного синтеза определенных белковых молекул действующих либо как регуляторы защитных ответов, либо как непосредственные эффекторы. Например, среди конститутивных факторов защиты можно выделить гуморальные, такие как полностью состоящий из белков комплемент и появляющиеся в ходе инфекционных процессов белки острой фазы воспаления. Действующая несколько позже индукцибельная защита также фактически полностью зависит от специфических белков как на этапах развития иммунных ответов (интерлейкинов, Т- и В-клеточных рецепторов, белков главного комплекса гистосовместимости), так и на этапах их реализации (иммуноглобулины). Поэтому нехватка белковой пищи в целом или нехватка в потребляемых белках незаменимых аминокислот приводит к более интенсивному развитию и более тяжелому по симптоматике протеканию инфекционных болезней.

Еще одним важнейшим компонентом пищи являются витамины. Развивающиеся у человека гиповитаминозы также влияют на характер протекания большинства инфекционных болезней. Недостаток витамина А вызывает снижение эффективности фагоцитоза, способствует развитию кожных поражений и воспалительных процессов в верхних дыхательных путях и прилегающих синусах, включая полость среднего уха. Нехватка витаминов группы В вызывает повышенную восприимчивость к возбудителю проказы и коррелирует с более выраженными поражениями кожи и дыхательных путей стафилококками. Медики подчеркивают, что гиповитаминозы по витаминам А, всей группы В и витамину Е могут развиваться уже в ходе протекающих инфекционных процессов как результат выраженного дисбактериоза толстого кишечника, поскольку значительную часть указанных витаминов человек получает от микроорганизмов нормальной микрофлоры, а не с продуктами питания. При некоторых инфекционных заболеваниях прием витаминов считается частью медикаментозной терапии и, хотя сведений о точных механизмах действия тех или иных витаминов в ходе инфекционного процесса немного, большинство медиков сходятся на том, что витамины, в частности витамин С, стимулируют более выраженную защиту со стороны иммунной системы. На этом, как правило, основываются рекомендации потреблять витаминные препараты в те периоды года, которые характеризуются наибольшей частотой инфекционных заболеваний. Для жителей широт с умеренным климатом это, как правило, конец зимы — начало весны.

Все вышенаписанное о роли витаминов в протекании инфекционных заболеваний можно отнести и к потребляемым с пищей минеральным веществам. Экспериментально показано, что дефицит железа, кальция, магния, меди, марганца, цинка, а также таких неметаллов, как иод, повышает восприимчивость лабораторных животных к инфекционным заболеваниям. Это дает основания для создания комплексных профилактических и лечебных препаратов, содержащих наряду с витаминами так называемые микроэлементы.

При этом совершенно однозначно установлено, что гипervитаминозы и переизбыток в питьевой воде и пище тех или иных минералов так же неблагоприятно сказываются на протекании инфекционных заболеваний, как и их нехватка. В силу этого избыточное потребление упомянутых выше препаратов в современной терапии считается недопустимым.

Из **физических факторов среды**, влияющих на ход инфекционных процессов, можно выделить температуру, влажность и различного рода излучения. В совокупности эти физические факторы составляют основу комплекса климатических условий, в которых проживает человек. То, что определенные инфекционные заболевания имеют приуроченность к тому или иному климату, а также к периоду года, общеизвестно. Но какой именно из климатических факторов играет в такой приуроченности наибольшую роль, пытаются выяснить специалисты по инфекционным заболеваниям.

Экспериментально на лабораторных животных показано, что даже у гомойотермных организмов температурный фактор может оказать влияние на заболеваемость. В частности, длительное содержание кур при низких температурах приводит к исчезновению у них врожденной невосприимчивости к сибирской язве, а постоянное пребывание морских свинок при температурах свыше 35 °С делает их более чувствительными к инфицированию возбудителем туляремии, т. е. любое длительно действующее отклонение от необходимого для данного вида организмов температурного оптимума оказывается нежелательным с точки зрения сохранения защитных барьеров против инфекции. В медицинском аспекте так называемые простудные заболевания людей (острые респираторные инфекционные заболевания) также приходится объяснять в какой-то мере переохлаждением организма. В то же время сезонная приуроченность кишечных инфекционных заболеваний к летнему периоду в умеренном климате вряд ли может объясняться непосредственным воздействием температуры на инфекционный процесс. В этом случае доминирующей причиной является наличие более благоприятных условий для сохранения возбудителей вне человеческого организма (в воде, используемой человеком для различных бытовых нужд, и продуктах питания) и, следовательно, для более частого, чем в холодное время года, инфицирования.

Оценивая такую составляющую климата, как количество получаемого организмом солнечного света, медики приходят к выводу, что в целом на жителей умеренного и холодного климата летняя освещенность оказывает благоприятное воздействие. В силу этого в качестве профилактической меры для повышения устойчивости к инфекционным заболеваниям в предстоящий осенне-зимний период рекомендуется отдых в широтах с теплым климатом с обязательными воздушными ваннами и купанием в открытых водоемах. Однако длительное избыточ-

ное воздействие солнечных лучей на кожные покровы считается нежелательным, поскольку ухудшает состояние верхних слоев кожи и способствует более частому возникновению инфекционных кожных поражений.

Из других излучений особое внимание уделяется действию на инфекционный процесс ионизирующих излучений. Высокие дозы радиоактивного излучения однозначно неблагоприятно воздействуют на устойчивость к инфекционным заболеваниям. Это объясняется нарушениями функций кроветворения и, следовательно, резкого падения иммунного статуса из-за нарушения процессов постоянного обновления числа лейкоцитов. Длительное воздействие малых доз радиации приводит, пусть и более медленно, практически к такому же результату. В то же время кратковременное воздействие малых доз ионизирующего излучения может, как показано на лабораторных животных, наоборот, повышать устойчивость к инфицированию и препятствовать развитию болезни. Это объясняют интенсивной репарацией слегка поврежденных кроветворных тканей и, как следствие этого, увеличением общего числа иммунокомпетентных клеток.

Описывая влияние на инфекционный процесс абиотических факторов среды, нельзя обойти **проблему загрязнения окружающей среды** в ходе антропогенного воздействия. Многочисленные статистические данные, накопленные за вторую половину XX в., указывают на то, что с ухудшением экологической обстановки возрастает и инфекционная заболеваемость. Особенно это заметно на примерах городов-мегаполисов, прежде всего в районах с высоким уровнем загрязненности воздушной среды промышленными газами и твердыми частицами.

Загрязнение окружающей среды радиоактивными изотопами, имеющее место в некоторых регионах земного шара, также считается неблагоприятным фактором, повышающим уровень заболевания населения инфекционными болезнями.

Учитывая это, медики, определяя общую стратегию борьбы с инфекционными заболеваниями, постоянно ставят вопрос об обязательном сочетании мероприятий по охране окружающей среды с антиинфекционными программами.

Кроме того, борьба с некоторыми инфекционными заболеваниями строится с обязательным учетом так называемого **социального фактора**. Например, для эффективной борьбы с туберкулезом и инфекциями, передаваемыми половым путем, одним из важнейших условий является повышение уровня жизни населения и его санитарно-гигиенической грамотности.

## 2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О значимости вынесенной в заголовок этого раздела деятельности человечества можно судить по данным статистики, отражающим среднюю продолжительность жизни человека. По данным на 1830 г. до возраста 25 лет доживало 50 % рождающихся людей. В 1900 г. этот показатель уже составлял 60 лет (рис. 9). При этом существенного изменения в уровне производства и потребления продуктов питания и условий жизни населения на основе научно-технического прогресса в этот период не произошло. Главной причиной снижения смертности населения более чем в два раза стало развитие, распространение и окончательное признание

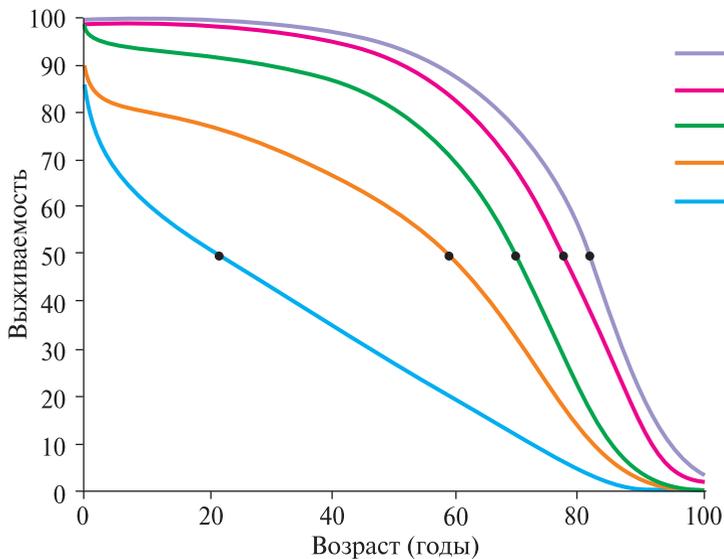


Рис. 9. Рост продолжительности жизни человека за период с 1830 по 2007 г.

зародышевой теории инфекционных болезней, т. е. понимание того, что большая часть случаев ранней смерти человека является результатом проникновения в его внутреннюю среду болезнетворных микроорганизмов. Основанное на таком понимании внедрение в медицинскую практику правил асептики и антисептики, в повседневную жизнь — правил личной гигиены, а также разработка и применение вакцин и сывороток позволило в последние 20 лет XIX в. увеличить среднюю продолжительность жизни на 35 лет!

Таким образом, древнейшая медицинская мудрость «Болезнь лучше предупредить, чем лечить» в отношении инфекционных болезней перестала быть просто красивой фразой. Она обрела вполне обоснованное практическое воплощение и стала одной из главных составляющих в борьбе медицины с болезнетворными микроорганизмами. По сути своей профилактика инфекционных болезней — это комплекс мер, направленных:

- на максимально возможное ограничение контактов человека с болезнетворными микроорганизмами;
- создание у большинства людей максимальной устойчивости к поражению такими микроорганизмами.

## **2.1. АСЕПТИКА, АНТИСЕПТИКА И ЛИЧНАЯ ГИГИЕНА**

Реализация первой из входящих в профилактику задач стала возможной на основании накопления общих сведений о микроорганизмах и болезнетворных бактериях в частности. По мере изучения условий среды, необходимых бактериям для их активной жизнедеятельности, были выявлены физические и химические факторы, действующие на микроорганизмы губительно.

В частности, бактерицидное действие температуры 100 °С и выше широко используется для дезинфицирования медицинского инструментария и применяемых в медицинской практике растворов уже с конца XIX в. Стерилизация стеклянного и металлического оборудования в сухожаровых шкафах при температурах 180–250 °С обеспечивает полное уничтожение не только бактерий и других болезнетворных микроорганизмов, но и их устойчивых к неблагоприятным условиям среды покоящихся форм. Для уничтожения бактериальных спор в жидкостях применяется автоклавирование — сочетание воздействия температуры и избыточного давления в пределах 0,5–1,5 атм.

Высокая чувствительность бактерий к излучениям позволяет использовать в профилактических целях ультрафиолетовый свет с соответствующей длиной волны для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях медицинского назначения, а радиационное излучение — для стерилизации нетермостойкого медицинского инструментария.

Помимо физических факторов, широкое профилактическое применение получили и обладающие губительным действием химические соединения. Как правило, большинство дезинфицирующих веществ могут оказывать негативное влияние и на организм человека, но в специально подобранных концентрациях они могут использоваться для обеззараживания не только медицинского оборудова-

ния, но и поверхности кожи человека или даже раневых поверхностей. Для современного человека применение таких веществ является неотъемлемой частью процесса ухода за собственным организмом, т. е. представляет собой одну из главных составляющих личной гигиены.

Можно без преувеличения сказать, что собственно само понятие личной гигиены в наше время базируется на осознании каждым человеком потенциальной опасности взаимодействия с болезнетворными микроорганизмами. Существенное значение имеет также и соблюдение правил ухода за больными людьми во время оказания им помощи как в медицинских учреждениях, так и в домашних условиях.

Естественно, что эффективность такой осуществляемой лично профилактики инфекционных заболеваний в значительной степени зависит от уровня образованности населения и проводимой с ним санитарно-просветительской работы. По некоторым инфекционным заболеваниям (например, по инфекциям, передающимся половым путем) этот так называемый социальный фактор является одним из основных в их профилактике.

Существенное значение имеет социальный фактор и для решения **второй задачи профилактики — создания искусственного иммунитета к возбудителям инфекционных заболеваний**. Конечно же, в современном человеческом обществе главенствующую роль в этом вопросе играет служба здравоохранения, разрабатывающая и планомерно осуществляющая **программы вакцинации населения** в целях борьбы с конкретными инфекционными болезнями. Однако грамотность населения, правильное понимание значения осуществляемых медиками прививок — одно из важнейших условий реализации таких программ. Поэтому пропаганда необходимости таких профилактических мер среди широких слоев населения, постоянно осуществляемая медиками на базе лечебных учреждений, а также через действующие системы образования и средства массовой информации, считается обязательным компонентом профилактики инфекционных заболеваний.

При оценке значимости вакцинации как одной из составляющих комплекса профилактических мероприятий, вне всякого сомнения, ей следует отводить ведущее место. Эффективность такого подхода была неоднократно подтверждена данными медицинской статистики в различных странах и в целом по земному шару. За первую половину XX в. заболеваемость широко распространенными в предшествующие века болезнями бактериальной (дифтерия, столбняк, коклюш, чума) и вирусной (натуральная оспа, корь, краснуха, свинка, ветряная оспа, полиомиелит) этиологии в индустриально развитых странах уменьшилась в десятки раз, а средняя продолжительность жизни человечества в период с 1900 по 1940 г. увеличилась еще на 15 лет и достигла 75 (см. рис. 9).

Следует подчеркнуть и главнейшую суть осуществляемой человечеством вакцинации. В отличие от всех остальных профилактических мер, при массовом прививании против определенных болезней осуществляется не только защита конкретных людей от возможного заболевания, но и решаются еще две важнейшие стратегические задачи. Во-первых, при поголовной вакцинации населения резко снижается возможность широкого распространения возбудителей болезней внутри человеческих популяций. В тех случаях, когда возбудитель болезни — облигатный паразит вида *Homo sapiens*, возможность передачи возбудителя от человека к человеку падает обратно пропорционально количеству болеющих, являющихся

источником возбудителя. Согласно эпидемиологическим выкладкам возбудитель, потенциально способный вызвать эпидемию, перестает быть эпидемически опасным, когда количество устойчивых к возбудителю членов популяции превышает 75 %. В этом случае потенциально эпидемическое заболевание проявляет себя в виде спорадических вспышек или заболеваний отдельных людей. Уже одно это существенно улучшает условия борьбы системы здравоохранения с патогенными микроорганизмами: одно дело оказывать помощь небольшому числу болеющих, другое – работать в период эпидемий при тысячах больных, требующих помощи одновременно.

Более того, массовое прививание населения, планомерно проводимое в течение нескольких десятков лет, в итоге приводит к вымиранию конкретных видов возбудителей. Предполагается, что при наличии в популяциях человека более 85 % иммунных по отношению к данному возбудителю людей начинается процесс постепенного исчезновения данного биологического вида из биосферы. Это вполне объяснимо, так как возбудители, будучи облигатными паразитами человека, лишаются фактически единственной для них среды обитания, что, как известно, неминуемо приводит к вымиранию вида. Говоря совсем просто, возбудитель исчезает из биосферы планеты Земля, поскольку на ней не остается пригодных для него мест обитания, ему просто негде жить. Тем самым медицинская проблема решается в корне, раз и навсегда, – конкретная болезнь просто перестает существовать.

Одним из ярких примеров значимости прививания является победа над натуральной (черной) оспой. Эта вирусная болезнь в Средние века имела широкое распространение практически по всему миру и не встречалась только на пространственно изолированных территориях (на Каймановых островах, Соломоновых островах и на острове Фиджи). Ее эпидемии практически не прекращались, в конце XVII и в начале XVIII в. от оспы ежегодно умирало около полутора миллионов человек, а болело около десяти миллионов в год. Но по мере того, как по странам Европы, а затем и по всему миру стала распространяться методика вакцинации против оспы Э. Дженнера, в течение XIX в. количество болеющих существенно уменьшилось, а в ряде стран, где оспопрививание было введено как обязательная процедура, эта болезнь стала встречаться спорадически. Во второй половине XX в., уже под эгидой Всемирной организации здравоохранения, было распространено оспопрививание практически по всему земному шару, что и привело к концу XX в. к исчезновению вируса натуральной оспы. В 1980 г. ВОЗ, констатируя победу медицины над оспой как эпидемически распространяющейся болезнью, приняла решение об отмене обязательного оспопрививания и одновременно о сохранении вируса натуральной оспы (как части генофонда планеты Земля) в пяти специализированных научных учреждениях. В настоящее время число мест хранения вируса натуральной оспы сокращено до двух: это Центр контроля заболеваемости в г. Атланта (США) и ГНЦ ВБ «Вектор» в г. Новосибирске (Россия).

Для того чтобы цель была достигнута, в течение почти двух столетий в разных странах были привиты сотни миллионов человек, при этом были задействованы огромные производственные и трудовые ресурсы (изготовление, хранение и транспортировка вакцин, обучение и труд задействованного медперсонала). Но это тот

самый случай, когда цель оправдывает средства – одна из тяжелейших инфекционных болезней, уносившая в Средние века миллионы жизней, канула в Лету.

Эффективность профилактики на основе создания искусственного активного иммунитета продемонстрирована еще на нескольких эпидемически распространяющихся болезнях. За XX в. благодаря широко применяемой вакцинации человечеству удалось избавиться от дифтерии, коклюша и полиомиелита, поражавших преимущественно детей. Кроме того, ряд неспособных к эпидемическому распространению смертельно опасных заболеваний, в частности столбняк и бешенство, побеждены человечеством также благодаря разработке и плановому применению вакцин.

Таким образом, вакцинопрофилактика зарекомендовала себя как основная и наиболее эффективная мера борьбы с инфекционными заболеваниями и остается таковой по настоящее время. В ее реализации задействованы системы здравоохранения всех стран мира и эта деятельность в мировом масштабе координируется ВОЗ. В зависимости от уровня экономического развития страны – члены ВОЗ вносят посильный вклад в борьбу с инфекционными заболеваниями, причем основное финансовое бремя берут на себя экономически развитые страны мира. В ряде стран с низким уровнем жизни населения и систем здравоохранения практически весь комплекс мер по вакцинации населения осуществляется за счет материальной и финансовой помощи со стороны мирового сообщества. Это еще раз подтверждает высказанную в конце XIX в. медицинскими микробиологами мысль, что поскольку инфекционные болезни не признают государственных границ, бороться с ними может лишь все человечество единым фронтом.

В этом плане одной из важнейших составляющих такой борьбы является отношение широких слоев населения к вакцинопрофилактике в целом. Не секрет, что в настоящее время в ряде стран до сих пор среди населения имеет место негативное отношение к прививкам. Даже в экономически развитых странах часть населения может уклоняться от прививок по тем или иным причинам. При этом четко прослеживается связь между уровнем грамотности населения и активностью участия в мероприятиях по плановой вакцинации. Чем выше уровень образования в среднем по стране, тем меньше проблем испытывают медики при реализации программ по борьбе с конкретными инфекционными заболеваниями. Однако и в развитых странах при достаточно высоком уровне информированности населения о пользе и значимости прививок в некоторых случаях возникают проблемы. Чаще всего это связано с публикацией в средствах массовой информации сообщений о недостаточно высоком качестве вакцинных препаратов. Поднимая вопросы качества вакцин, медики, как правило, преследуют благие цели, суть их выступлений именно в том, чтобы направить больше средств на создание все более и более эффективных вакцин. Но для широких слоев населения такого рода информация может иметь негативный эффект: мол, смотрите, медики сами пишут о том, что применяемые вакцины имеют низкое качество. Следствием этого могут быть массовые отказы от вакцинации детей и уклонение от прививок взрослого населения. С учетом того, что в современном обществе проводить прививание конкретных людей положено только с их согласия (или согласия родителей в случае вакцинации детей), правильная пропаганда и грамотность на-

селения являются существенными факторами в борьбе человечества с инфекционными заболеваниями.

Основным в работе с населением должно стать объяснение двух важнейших особенностей сути вакцинопрофилактики. Во-первых, население следует убеждать, что прививаясь сам, ты не только защищаешь себя от возможного заболевания, но и заботишься о тех, кто по ряду причин (врожденные заболевания, склонность к аллергии и т. п.) не может быть подвергнут вакцинации. Объясняется это тем, что при создании популяционного иммунитета (более 85 % привитых в популяции) вероятность заражения не иммунизированных членов популяции практически сводится к нулю. Во-вторых, отказываясь от прививок, ты фактически препятствуешь борьбе человечества с данным конкретным заболеванием, т. е. тормозишь в целом развитие человеческого общества.

Немаловажно подчеркивать и особый психологический аспект, сопутствующий вакцинации. Не секрет, что основой для массовых отказов от прививок чаще всего являются крайне редкие, но все еще встречающиеся случаи ухудшения физиологического состояния после введения вакцин. Как правило, это следствие индивидуальных особенностей прививаемых, но иногда и результат халатности медперсонала. При этом один такой случай на сотни тысяч перенесших прививку без нежелательных последствий может сыграть свою негативную роль. Этот социальный аспект медики обязательно учитывают, постоянно повышая как качество применяемых вакцин, так и качество работы привлекаемого для вакцинации персонала.

Поскольку проведение профилактической работы на уровне пропаганды также требует существенных финансовых вложений, необходимо, чтобы наиболее грамотный в этом отношении контингент населения, например люди с высшим биологическим образованием, не только сами осознанно участвовали в предлагаемых программах массовой вакцинации, но и объясняли окружающим полезность и необходимость участия в них.

Естественно, что описанная выше основная стратегия борьбы с инфекционными заболеваниями базируется на разработке, производстве и хранении запасов специальных препаратов для создания искусственного активного иммунитета, называемых **вакцинами**. Собственно термины «вакцина» и «вакцинация» (процесс введения вакцины) появился в лексиконе медицины после распространения прививания против оспы по методу Э. Дженнера. Произшедшие от одного из латинских названий коровы — «вакка», эти термины действительно подходили для оспопрививания: Дженнер в качестве способного вызвать иммунитет материала в своем методе использовал жидкость, образующуюся в пораженных участках кожи при заболевании коровьей, а не человеческой оспой. Однако практически две трети XIX в. термин «вакцинация» не обозначал ничего более, кроме как процесс прививания от оспы. Но в результате работ Л. Пастера и его коллег в 70-х гг. XIX в. были уже целенаправленно созданы препараты для создания устойчивости к определенным инфекционным заболеваниям, причем основой этих препаратов стали собственно возбудители заболеваний, у которых удалось ослабить их вирулентные свойства. Л. Пастер, описывая такой препарат для создания иммунитета против куриной холеры, сравнил полученный им эффект защиты организма птиц с уже широко известными результатами вакцинации против оспы и, как считают

многие историки, назвав свой препарат вакциной против куриной холеры, закрепил этот термин за любыми препаратами, способными привести к созданию искусственного активного иммунитета. Фактически это можно рассматривать как своеобразное признание микробиологами конца XIX в. заслуг Э. Дженнера — создателя первого эффективного препарата для выработки искусственного иммунитета — в деле борьбы с инфекционными болезнями.

Указанный Пастером путь получения препаратов для создания искусственного активного иммунитета — ослабление (аттенюация) вирулентности возбудителя при сохранении его иммуногенных свойств — открыл перед медицинскими микробиологами широкие возможности. В ходе выделения и изучения свойств возбудителей различных заболеваний постепенно выяснялось, что достичь желанной цели — превратить опасного возбудителя в безопасную вакцину — можно различными путями. Кроме **живых вакцин**, подобных пастеровским вакцинам против куриной холеры и сибирской язвы, в некоторых случаях способностью вызвать у лабораторных животных иммунный ответ обладали лишенные жизнеспособности клетки — появились так называемые **убитые вакцины**.

В конце XIX — начале XX в. с развитием иммунологии как науки и накоплением практического опыта применения вакцин в медицине и ветеринарии появились еще две группы вакцинных препаратов. Во-первых, выяснилось, что при определенных заболеваниях основное поражение организму болеющего наносит не сам возбудитель болезни, а выделяемые им токсины. Затем на примере дифтерии было показано, что иммунный ответ на молекулы дифтерийного токсина приводит к появлению устойчивости к заражению дифтерийным микробом, т. е. к появлению искомого активного иммунитета. Зная, что токсины некоторых бактерий можно получить из культуральной жидкости возбудителя, попытались именно их использовать для создания вакцинных препаратов. Общая стратегия здесь оставалась прежней: чтобы сделать из токсина вакцину, надо найти способ максимально снизить его токсические свойства при сохранении его иммуногенности, т. е. способности вызывать иммунный ответ. Полученные согласно такой стратегии препараты получили название **«анатоксины»**.

Появлению четвертой группы вакцинных препаратов способствовало развитие препаративной органической химии. Осознание того, что иммунная система отвечает не за всю клетку возбудителя, а отдельные ее составляющие (антигены), привело к мысли найти наиболее важные для создания иммунитета компоненты бактерий. Для этого клетки патогена после умерщвления подвергали разрушению, а полученную смесь различных фрагментов разделяли на фракции с помощью физических и химических методов. Путем проверки каждой фракции на иммуногенность отбирались те из них, которые вызывали в организме лабораторных животных наиболее выраженный и продолжительный иммунитет. Именно такие препараты, представляющие собой частично или полностью очищенные антигены возбудителей, получили название **«химические вакцины»**.

Преимущества таких вакцин перед живыми и убитыми заключаются в их большей безопасности. В отличие от живых вакцин они неспособны вызвать заболевание ни у одного из вакцинируемых, и в этом они сходны с убитыми вакцинами, но по сравнению с последними химические вакцины обладают меньшим количеством нежелательных эффектов аллергического толка, обычно связанных

с иммунными ответами на так называемые балластные антигены в составе убитых вакцин. В идеале в состав химической вакцины должен входить только тот антиген, иммунный ответ на который наиболее важен для защиты от возбудителя. При правильно подобранной дозе такая вакцина должна направить все защитные силы вакцинируемого организма на создание иммунитета, не вызывая менее значимых иммунных ответов, как это имеет место в случае применения убитых вакцин.

Естественно, что получение химических вакцин является более длительным и дорогостоящим, но именно за ними будущее. Тем более что в современное производство вакцинных препаратов быстрыми темпами внедряются достижения генетической и геномной инженерии. Этот подход позволяет получать очищенные суспензии антигенов возбудителей без непосредственного использования в производстве собственно болезнетворных микроорганизмов. Дело в том, что значительную часть стоимости в производстве живых или убитых вакцин, а также некоторых анатоксинов составляют расходы на соблюдение мер безопасности при промышленном использовании культур патогенных микроорганизмов. Успехи генетической инженерии бактерий уже в 70-е гг. XX в. открыли возможности переноса отдельных генов или оперонов из болезнетворных микроорганизмов в сапротрофные бактерии или дрожжи, размножая которые можно нарабатывать тот или иной антиген без опасений вызвать заболевание у персонала соответствующих производств. Использование таких штаммов-продуцентов белков вакцинного назначения существенно упрощает и удешевляет производство вакцин. Производимые таким путем препараты некоторые авторы называют **рекомбинантными вакцинами**, хотя по сути своей это не что-то принципиально новое, а разновидность химических вакцин.

С развитием генетической инженерии вирусов и растений в 80–90-е гг. XX в. появились новые возможности для удешевления вакцинных производств. Дело в том, что получение каких-либо продуктов из биомассы естественным образом выращенных растений оказывается всегда дешевле, чем производство на базе микробиологической промышленности: в этом случае нет затрат на амортизацию и обслуживание оборудования, оплату энергоносителей и т. п. Иначе говоря, пока солнечный свет и почвы бесплатны, растения являются самыми экономичными продуцентами нужных человеку органических молекул.

В настоящее время в разработке такого производства вакцин используются два основных подхода. Один из них заключается в генно-инженерном конструировании своеобразных гибридов между вирусами растений и болезнетворными вирусами и бактериями, поражающими человека. В частности, введение в последовательность генов кодирующих белки оболочек вирусов растений (например, вируса табачной мозаики или вируса мозаики коровьего гороха) дополнительных нуклеотидных последовательностей, несущих информацию об антигенных детерминантах малярийного плазмодия, вируса гриппа, вируса ящура, вируса иммунодефицита человека. Размножение такого химерного вируса на растениях или экспрессия в растительных клетках соответствующих генно-инженерных конструкций на основе вирусных векторов позволяет получить растительную биомассу, из которой очищается необходимый для создания вакцинного препарата белок.

Второй путь использования растений в качестве продуцентов вакцин связан с введением в ядерный или пластидный геном растительных клеток генов, коди-

рующих антигены возбудителей заболеваний. В этом случае фактически получают сорта растений-продуцентов белков вакцинного предназначения. Выращивая такой сорт, можно, с одной стороны, иметь так называемые «живые фабрики» для производства пригодных для применения в качестве вакцин антигенов, с другой стороны, используя растения, которые человек может потреблять в сыром виде, получать так называемые «съедобные вакцины». Дело в том, что на ряд инфекционных болезней возможна выработка искусственного активного иммунитета при нанесении вакцинных препаратов на слизистые оболочки, в том числе и желудочно-кишечного тракта. Эти вакцины традиционно называют вакцинами перорального действия (вводимые через рот). Считается, что при достаточно высокой экспрессии генов, кодирующих антигены возбудителей, можно создать растения, например, бананов или томатов, поедая плоды которых человек фактически будет получать прививку от какого-либо инфекционного заболевания, например холероподобного эшерихиоза или гепатита В.

Начало XXI в. как раз и характеризуется усиленной разработкой таких генно-инженерных вакцин, которые пока еще в основном проходят стадии лабораторных или уже клинических испытаний. Так что можно уверенно констатировать, что за этой разновидностью химических вакцин твердо закрепляется лидирующее положение в современном производстве вакцинных препаратов.

Заканчивая описание вакцин, следует отметить, что, исходя из содержания в них тех или иных антигенов, они делятся на **моно-** и **поливакцины**. Моновакцины способны вызвать иммунитет только к одному конкретному заболеванию, а поливакцины — одновременно к нескольким. О необходимости создания поливакцин говорили медицинские микробиологи и иммунологи еще в начале XX в. Для того чтобы удешевить процессы вакцинации в целом, микробиологи и иммунологи в течение XX в. неоднократно предпринимали попытки создания поливакцин путем объединения нескольких антигенов в одном препарате (банально говоря, смешивали несколько моновакцин). К сожалению, в большинстве случаев введение таких смесей в организм лабораторных животных не давало должного уровня иммунитета. Как правило, выработка сразу нескольких иммунных ответов на различные антигены и сохранение от каждого из них достаточного количества клеток иммунной памяти оказывалось непосильной нагрузкой для организма. При этом чем больше смешивали различных антигенов, тем хуже становились результаты. Однако используя в основном эмпирический подход (метод проб и ошибок), медики во второй половине XX в. сумели создать несколько десятков хорошо зарекомендовавших себя дивакцин и около десятка тривакцин.

Из числа последних наиболее удачной и наиболее широко применяемой является тривакцина КДС (в международной номенклатуре DTP), включающая в себя дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин и убитую вакцину против коклюша. Этой вакциной и ее модификациями с последней четверти XX в. прививают детей младшего возраста практически по всему миру, что и привело к резкому снижению числа случаев заболевания детей дифтерией и коклюшем в настоящее время. Эффективность этой вакцины была продемонстрирована сначала в развитых странах мира (в США за 10 лет активной иммунизации заболеваемость коклюшем упала на 70 %, в Великобритании — в 8–12 раз, в Советском Союзе она

снизилась в расчете на 100 тыс. населения с 475 в 1958 г. до 21 в 1969 г.), а затем и в развивающихся странах.

Подводя итог обсуждению главного способа борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний, следует отметить, что массовая вакцинация людей не может быть успешно использована для искоренения любой инфекционной болезни. Например, она не решает проблему так называемых природно-очаговых инфекций. В частности, полностью избавить планету Земля от вида *Yersinia pestis* – возбудителя чумы – пока не представляется возможным. Хозяевами для этого вида патогенных бактерий могут быть млекопитающие более 300 видов, в том числе множество свободно обитающих мелких представителей отряда Грызуны. Ясно, что проведение вакцинации огромного количества диких животных для современных систем здравоохранения является непосильной задачей, поэтому для защиты человечества от таких возбудителей разработаны и успешно применяются другие профилактические меры.

За такими природно-очаговыми инфекциями, как чума и некоторые другие, установлен постоянный эпидемиологический надзор, осуществляемый специальными службами систем здравоохранения различных государств и координируемый соответствующими службами ВОЗ. Данные службы обязаны контролировать количество носителей и переносчиков возбудителей особо опасных инфекций в их природных местообитаниях, снижать при необходимости их численность до эпидемиологически безопасных значений. В итоге главной задачей таких служб является, во-первых, предотвращение возможного попадания возбудителей в популяции человека и, во-вторых, недопущение переноса возбудителей от инфицированных людей к здоровым, т. е. распространения возбудителя в человеческих популяциях.

Для выполнения этих задач в течение XX в. разработаны и при необходимости применяются жесткие карантинные меры (полная изоляция заразившихся и введение строгих мер по ограничению перемещения людей в районах, где зафиксированы случаи заболевания), а также осуществляемые в кратчайшие сроки мероприятия по дезинфекции, дератизации и дезинсекции в местах заболевания людей. Осуществление этих мероприятий возложено на подготовленный по особым программам контингент специалистов (врачи, эпидемиологи, микробиологи), организованных в специализированные подразделения медицинских служб как государственного подчинения, так и формирующихся под эгидой ВОЗ. Именно такие подразделения чаще всего по традиции называют противочумными отрядами, хотя они способны действовать при угрозе эпидемий любого опасного инфекционного заболевания.

Помимо постоянно действующих служб, в большинстве развитых стран готовятся и поддерживаются (путем периодических проверок) в постоянной готовности группы медицинских работников, которые могут в случаях необходимости в кратчайшие сроки приступить к выполнению противоэпидемических мероприятий. Этот контингент снабжен специальной одеждой (так называемыми противочумными костюмами) и всем необходимым (вакцинами, сыворотками, лекарственными препаратами) для борьбы со вспышками конкретных заболеваний.

Благодаря такому подходу со второй половины XX в. по настоящее время человечество, даже при чрезвычайных ситуациях политического (локальные войны)

или природного (стихийные бедствия) характера, не допускало возникновения эпидемий целого ряда инфекционных заболеваний, против которых не удастся создать массовый искусственный активный иммунитет.

Огромную роль в ограничении заболеваемости инфекционными болезнями играет постоянно осуществляемый контроль за состоянием окружающей людей среды с точки зрения ее потенциальной опасности как источника болезнетворных микроорганизмов. Методология и принципы такого контроля, называемого также санитарно-эпидемиологическим надзором, разработаны специализированной частью медицинской микробиологии – санитарной микробиологией, рассматриваемой в наше время в качестве отдельной научно-практической дисциплины.

## **2.2. САНИТАРНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Санитарная микробиология** – это медико-биологическая наука, исследующая закономерности существования потенциально опасных для человека микроорганизмов в окружающей среде и обуславливаемые ими процессы, которые могут оказать вредное влияние на здоровье людей. Она неразрывно связана с эпидемиологией и гигиеной, так как цель проводимых в рамках данной науки исследований – изучение путей попадания болезнетворных микроорганизмов в окружающую человека среду, условий и особенностей их выживания вне организма-хозяина и проникновения их в организм человека. Конечными результатами подобных исследований становятся разрабатываемые санитарными микробиологами рекомендации, на которых базируются санитарно-гигиенические требования к объектам окружающей человека среды.

В большинстве стран мира такие требования носят законодательный характер и для их реализации существуют специальные санитарно-эпидемиологические службы. В постсоветских странах, включая Республику Беларусь, они являются самостоятельной частью систем здравоохранения и представляют собой территориально привязанную сеть учреждений, в обязанность которых входит осуществление постоянного санитарного надзора. Основой такой сети являются лаборатории практического назначения, предназначенные для проведения анализа объектов окружающей среды на предмет их потенциальной опасности для здоровья человека – санитарно-эпидемиологические станции (СЭС). В 90-х гг. XX в. СЭС в Беларуси были переименованы в территориальные (сельские районные, городские районные, городские, областные, республиканский) центры гигиены и эпидемиологии при полном сохранении их основной структуры. В состав таких центров любого уровня обязательно входит бактериологическая лаборатория, позволяющая осуществлять санитарно-микробиологический анализ воды, почвы, воздуха и продуктов питания.

Для оценки санитарно-микробиологического состояния объектов окружающей среды разработаны специальные методы и определенные показатели, основные из которых – микробное число, титр и индекс.

**Микробное число** (оно же **общее микробное число**), сокращенно **МЧ** (или **ОМЧ**), отражает количество бактерий в 1 г твердого продукта или почвы, 1 мл исследуемой жидкости и в 1 м<sup>3</sup> воздуха, способных образовать колонии на плотной мясо-пептонной среде (МПА) при 37 °С в течение 24–48 ч.

Уже из приведенной формулировки видна специфичность и санитарно-эпидемиологическая направленность данного показателя. Он указывает не на реальное количество микроорганизмов в исследуемом объекте, а в основном на число тех бактерий, которые попадают в него из организмов высших животных и человека, так как температура и состав питательной среды обеспечивают именно им оптимальные условия для размножения. При этом следует учесть, что некоторые сапротрофные обитатели естественных микробоценозов также способны формировать колонии в указанных условиях, поэтому для большинства часто подвергающихся санитарно-бактериологическому анализу объектов установлены нормы их обычной микробной обсемененности, т. е. те значения ОМЧ, которые характерны для них постоянно. Обычно число тех или иных бактерий в конкретном микробоценозе регулируется совокупностью имеющихся здесь биотических и абиотических факторов и колеблется незначительно. Превышение этих значений, как правило, указывает на загрязнение объекта выделениями из организма человека или животных, а значит, и на степень его потенциальной опасности. Логика здесь проста — чем выше данный показатель, тем более вероятно присутствие патогенных и условно-патогенных бактерий, местом постоянного обитания которых являются организмы высших животных.

Для определения микробного числа воды или другой жидкости проводят отбор проб в стерильную посуду с соблюдением рекомендованных правил асептики. Доставленные в лаборатории пробы высевают без разведений и (или) после соответствующих десятикратных разведений в мясо-пептонный агар обычно в количестве 1 мл на чашку Петри. Как правило, используется следующий метод посева: в стерильную чашку Петри без среды вносится засеваемый объем, затем добавляется расплавленная и охлажденная до 50–60 °С агаризованная среда в количестве 10–15 мл и жидкости быстро перемешиваются до начала застывания среды. После полного застывания агара чашки переносят в термостат с температурой 37 °С.

Твердые объекты (почва, ряд пищевых продуктов) анализируются путем предварительного внесения определенных навесок в установленный объем стерильного физиологического раствора (например, 30 г вещества в 270 мл физраствора), затем все механически взбалтывается (желательно до образования однородной суспензии), отстаивается для оседания крупных частиц, и далее полученная жидкость высевается по описанной выше схеме.

Исходя из сути ОМЧ как показателя понятно, что по ряду причин он не может быть высокоточным. Конечно, идеальными показателями опасности окружающей среды были бы сведения о наличии в ней непосредственных возбудителей инфекционных заболеваний. Однако их прямое обнаружение при широко осуществляемом постоянном санитарно-микробиологическом анализе на протяжении практически всего XX в. так и оставалось мечтой санитарных микробиологов. Имевшиеся в распоряжении микробиологов методы видовой идентификации бактерий по физиолого-биохимическим и тем более определяющим патогенность и вирулентность свойствам в большинстве случаев требовали недель или даже ме-

сяцев, в течение которых опасность заражения, если она имела, успевала реализоваться. Естественно, что для профилактики инфекционных болезней, ради которой и проводился собственно санитарно-бактериологический анализ, такой подход неприемлем. Поэтому, разрабатывая методики санитарного надзора, микробиологи избрали путь косвенного выявления потенциальной опасности, выражающийся, в частности, в определении ОМЧ.

Совершенствуя анализ в рамках этого же пути, санитарные микробиологи подобрали приемлемые по времени выполнения методики, позволяющие отличить бактерии из микробиоты высших животных и человека от постоянных обитателей естественных водоемов и почв. Так сложилось представление о **санитарно-показательных микроорганизмах** (сокращенно **СПМ** или в некоторых изданиях **СПМО**), широко применяемое в санитарной микробиологии.

Для того чтобы те или иные микроорганизмы получили статус санитарно-показательных, они должны отвечать следующим критериям:

- быть симбионтами человека и (или) других высших животных, т. е. постоянными обитателями поверхностей (преимущественно слизистых оболочек) этих организмов;
- выделяться из мест своего обитания в окружающую среду в ходе естественных процессов (дефекация, дыхание, чихание, кашель);
- существенно не увеличивать свою численность вне организма-хозяина в естественных условиях;
- выживать в окружающей среде не меньше (а желательно большее) время, чем возбудители инфекционных заболеваний (облигатные патогены);
- иметь четко тестируемые морфологические и физиолого-биохимические свойства, по которым их можно отличить от свободноживущих;
- выявление указанных выше свойств должно осуществляться в наиболее короткие сроки (до 48 ч);
- методы выявления должны быть осуществимы в минимально оборудованных бактериологических лабораториях персоналом со средним специальным медицинским образованием;
- материальные затраты на проведение анализа должны быть по возможности небольшими.

Три последних критерия продиктованы практическими условиями работы санитарно-эпидемиологических служб и фактически определяют возможность признания системами здравоохранения тех или иных стран данных микроорганизмов в качестве санитарно-показательных.

Следует подчеркнуть, что определение принадлежности бактерий к той или иной группе санитарно-показательных микроорганизмов не является видовой идентификацией. Оно должно указывать только на принадлежность к данной группе, а не к конкретному роду или виду. Это отражается и в официально принятых названиях групп санитарно-показательных микроорганизмов.

В качестве примера можно привести одну из наиболее старых, введенных в употребление еще в конце XIX в., группу санитарно-показательных микроорганизмов с названием «**Бактерии группы кишечной палочки**» (сокращенно **БГКП**). Как известно, одними из постоянных обитателей толстого кишечника высших животных являются бактерии из вида *Escherichia coli*, которые постоянно выде-

ляются из кишечника в процессах дефекации. Это хорошо соответствует первому и второму из приведенных выше критериев. Согласно пятому критерию были выбраны несколько легкотестируемых (и в целом соответствующих всем остальным критериям) признаков: палочкообразная форма клетки, грамтрицательность, способность размножаться и сбраживать лактозу с образованием кислоты и газа при 37 °С, отсутствие у этих бактерий оксидазной активности. Этих свойств явно недостаточно для признания этих бактерий представителями вида *Escherichia coli*, однако с точки зрения санитарного надзора этого вполне достаточно для выявления факта фекального загрязнения объекта. Поэтому, характеризуя объект по результатам санитарно-микробиологического анализа, в случае выявления бактерий с указанными свойствами неграмотно сообщать об обнаружении кишечной палочки, т. е. *Escherichia coli* (что сплошь и рядом происходит при оповещении населения о причинах, например, запрета на купание в тех или иных водоемах в летний период), а следует использовать принятое наименование данной группы санитарно-показательных микроорганизмов.

О том, что БГКП соответствует всем основным предъявляемым к СПМ критериям, свидетельствует описание наиболее часто применяемого метода их выявления. Он называется двухэтапным бродильным методом и заключается в следующем. В первые сутки проводят посев исходного анализируемого материала, а при необходимости (например, при анализе сильно загрязненной воды или почвы) его разведением с шагом 10 в жидкую лактозо-пептонную среду, содержащую 1 % лактозы и какой-либо краситель, являющийся индикатором рН среды. На дне пробирки должен находиться стеклянный поплавок. Засеянные пробирки помещают в термостат с температурой 37 °С и инкубируют в течение ночи. На следующее утро просматривают пробирки и отмечают, в каких из них наблюдается помутнение среды, изменение ее цвета, соответствующее кислым значениям рН, и всплытие поплавка. Наличие указанных изменений позволяет уже после первого этапа сделать предварительное заключение о наличии бактерий искомой группы.

Для окончательного заключения необходимо провести второй этап, на котором из пробирок с указанными изменениями производят посев бактериальной петлей на плотную среду Эндо таким образом, чтобы при росте культуры получить изолированные колонии. (Среда Эндо содержит 1 % лактозы и оттитрованный раствором сульфита натрия до слабо-розового цвета основной фуксин (рН готовой среды 7,4). На такой среде при росте бактерий, образующих при утилизации лактозы органические кислоты, фуксин из-за сдвига рН приобретает интенсивную красную окраску.) Засеянные чашки помещают в термостат и инкубируют в течение ночи при 37 °С, после чего просматривают чашки в целях определения цвета сформировавшихся колоний. Наличие колоний темно-красного цвета, иногда с металлическим блеском, подтверждает принадлежность бактерий к искомой группе. Однако для окончательного вывода осуществляют приготовление мазка, для чего берут половину колонии, а вторую половину используют для определения оксидазной активности.

Приготовленный мазок фиксируют над пламенем спиртовки и окрашивают по методу Грама. Для определения оксидазной активности половину анализируемой колонии растирают по поверхности фильтровальной бумаги, пропитанной

раствором диметил-пара-фенилендиамина. При наличии оксидазной активности бумага должна окрашиваться в красный цвет.

После микроскопирования анализируемых мазков и обнаружения в них палочкообразных бактерий розового цвета при отсутствии у изучаемых бактерий оксидазной активности делается окончательный вывод о присутствии в анализируемом образце бактерий группы кишечных палочек.

Как видно, все применяемые для выявления БГКП методы легковыполнимы в обычной бактериологической лаборатории, не требуют значительных материальных затрат и реализуются в течение 48 ч.

Описанный метод позволяет не только обнаружить присутствие БГКП, но и определить их количество. Зная, какие объемы анализируемых проб и соответствующих разведений засеивались на первом этапе, рассчитывают количество анализируемых бактерий в данном образце. Результаты таких расчетов могут быть выражены либо в виде титра, либо в виде индекса. Это два взаимосвязанных санитарно-микробиологических показателя, применяемых для оценки загрязненности объектов конкретными группами санитарно-показательных микроорганизмов.

**Титр** — это выраженное в граммах или кубических сантиметрах (миллилитрах) количество исследуемого материала, в которых содержится один представитель конкретной группы СПМ.

**Индекс** — это количество микроорганизмов конкретной группы в определенном объеме или навеске анализируемого объекта. Для большинства твердых и жидких нестерилизованных объектов расчет приводится на 1 г или 1 мл, для подвергающейся специальной очистке или артезианской воды (питьевая вода) — на 1 л, для воздуха — на 1 м<sup>3</sup>.

Оба показателя, приводимые для одного конкретного объекта, отражают одну и ту же степень обсемененности бактериями данной группы СПМ и могут быть при желании конвертированы. Например, для питьевой воды из городской водопроводной сети по БГКП допустимым считается титр 333. Это значит, что при выражении через индекс питьевая вода в городах может содержать 3 клетки БГКП в одном литре.

Следует отметить, что в русскоязычной литературе по санитарии и гигиене конца XX в. — начала XXI в. для обозначения бактерий группы кишечных палочек, сбраживающих лактозу с образованием кислоты и газа при 37 °С, используется еще одно название — «**общие колиформные бактерии**» (сокращенно **ОКБ**). Это связано с тем, что по мере накопления сведений об обитающих в кишечнике человека грамотрицательных бактериях выявлялась неоднородность БГКП как группы. В частности, выяснилось, что некоторые бактерии этой группы отличаются от остальных способностью делиться и сбраживать лактозу при температуре 43–44,5 °С и одновременно обладают меньшей выживаемостью вне кишечника хозяев, чем другие БГКП. Такие сведения послужили основанием для выделения отдельной группы санитарно-показательных микроорганизмов, указывающих не просто на фекальное загрязнение объекта, а на так называемое свежее фекальное загрязнение, произошедшее в течение трех суток до отбора проб. Эта группа фигурирует в литературе и нормативных документах под тремя названиями — «**фекальные кишечные палочки**» (они же «**фекальные колиформные бактерии**», сокращенно **ФКП** и **ФКБ** соответственно) и «**термотолерантные колиформные бактерии**» (**ТКБ**).

Часть медиков и санитарных микробиологов рассматривают эту группу СПМ не как отдельную, а как подгруппу внутри БГКП.

Для выявления бактерий этой группы (подгруппы) из трех объемов лактозо-пептонной среды, в которых при суточной инкубации при 37 °С образовались кислота и газ, проводят пересев бактериальной петлей в жидкую лактозную среду с борной кислотой и проводят культивирование в течение суток при 43 °С. Возможно также использование вместо лактозной среды с борной кислотой желчно-лактозной среды с красителем бриллиантовым зеленым или красителем кристаллическим фиолетовым (среда Кесслера), но инкубирование в этом случае проводится при 44,5 °С. (Добавление в среды борной кислоты или указанных красителей препятствует размножению грамположительных бактерий, что позволяет некоторым авторам при описании методик называть эти среды селективными, т. е. средами обогащения.) Во всех засеваемых емкостях должны находиться утопленные поплавки, поскольку результат фиксируется по помутнению среды и газообразованию.

При наличии роста в указанных условиях и всплытии поплавков делается предварительный вывод о присутствии ФКП (ТКБ), для окончательного вывода проводят второй этап описанной выше методики выявления БГКП (ОКБ). Темно-красные колонии на среде Эндо, грамотрицательные палочки в микроскопируемом мазке и отсутствие оксидазной активности подтверждают предварительный вывод.

Показано, что некоторые штаммы, отнесенные по санитарному анализу к ФКБ, являются, по сути, энтеропатогенными вариантами *Escherichia coli* и могут служить причиной пищевых токсикоинфекций. Исходя из этого в некоторых нормативных документах, регламентирующих санитарный анализ продуктов питания, персонала и оборудования пищеблоков, бактерии, выявленные на среде Кесслера, могут проходить под названием *Escherichia coli* или *coli*-группа. Еще раз подчеркнем, что с микробиологической точки зрения это неверно, так как при санитарном анализе полная видовая идентификация не проводится.

Уже на начальных этапах применения БГКП как указывающих на фекальное загрязнение санитарно-показательных микроорганизмов выяснилось, что проводимый на их основе санитарный анализ не является абсолютно точным. Поэтому поиск кандидатов в СПМ был продолжен и в 1910 г. в качестве индикаторов фекального загрязнения были предложены грамположительные кокки, в те времена относимые к роду *Streptococcus*. Два вида этого рода постоянно обнаруживались микробиологами в содержимом кишечника человека и некоторых видов высших животных, из-за чего и получили свои названия — *S. faecalis* и *S. faecium*, что переводится как фекальный и кишечный. Уже тогда их условно называли энтерококками, подчеркивая тем самым их приверженность к обитанию в пищеварительном тракте, и именно под этим названием они вошли в санитарную микробиологию как группа СПМ. В 1984 г. эти два вида были перенесены из рода *Streptococcus* в новый род *Enterococcus* с сохранением их видовых эпитетов и теперь называются *E. faecalis* и *E. faecium*.

**Энтерококки** как санитарно-показательные микроорганизмы отвечают всем основным предъявляемым к СПМ критериям и даже имеют некоторые преимущества. В частности, они менее устойчивы к факторам окружающей среды, чем

БГКП, поэтому их наличие всегда трактуют как свежее фекальное загрязнение. Кроме того, у энтерококков нет аналогов среди свободноживущих бактерий, что уменьшает вероятность получения ложноположительных результатов при санитарном анализе. В отличие от БГКП они выдерживают температуру 60 °С, поэтому их выделение используют для проверки качества пастеризации ряда пищевых продуктов (в частности, молока, котлет и подобных мясных изделий), и более устойчивы к обработке воды хлором, что узаконило энтерококкметрию как обязательный пункт проверки воды.

Для их быстрого выявления в течение XX в. предлагались различные методы, которые основывались на использовании сред, содержащих вещества, подавляющие рост грамотрицательных бактерий, и вещества, дающие при росте энтерококков выраженные цветные реакции. В качестве селективирующих агентов с 30-х гг. XX в. использовали азид натрия, а со второй половины XX в. — антибиотики (полимиксин или канамицин).

Как один из вариантов таких методик можно привести посев анализируемых проб в жидкую щелочно-полимиксиновую среду, содержащую мясо-пептонный бульон, дрожжевой экстракт, глюкозу, хлорид натрия, карбонат натрия, гидрофосфат натрия и бромтимоловый синий как индикатор на pH. Значение pH исходной среды — 10,4. Перед использованием в среду добавляется антибиотик полимиксин до конечной концентрации 200 ЕД на мл. Если после культивирования при 37 °С в течение ночи регистрируется помутнение и изменение цвета среды на желтый (закисление среды), производится высев петлей на плотную молочно-ингибиторную среду и инкубирование посевов в течение ночи. Молочно-ингибиторная среда представляет собой мясо-пептонный агар, содержащий 20 % обезжиренного молока, 0,02 % теллурита калия и 0,012 % кристаллического фиолетового. Колонии энтерококков на такой среде крупные, гладкие, имеют темно-серую или черную окраску, иногда вокруг колонии наблюдается просветление среды из-за расщепления казеина выделяемыми энтерококками протеазами. Наличие в приготовленных из таких колоний мазках кокков, образующих короткие цепочки, позволяет сделать заключение о наличии СПМ-группы энтерококков.

При определении энтерококков в относительно чистой воде (например, морской или питьевой) фильтруют определенные объемы воды через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм, после чего фильтр помещают на одну из плотных селективных сред, чаще всего для этих целей используют среду Сланца — Бертли или среду Турчинского. Формирование на этих средах колоний определенной морфологии и цвета считают достаточным для выявления принадлежности к данной группе СПМ.

Еще одной основной группой санитарно-показательных микроорганизмов являются **анаэробные спорообразующие сульфитредуцирующие бактерии**. Их также относят к СПМ, указывающим на фекальное загрязнение среды, поскольку входящие в нее бактерии постоянно обитают в толстом кишечнике человека и других позвоночных. Однако присутствие в объектах окружающей среды бактерий этой группы не трактуется как косвенное свидетельство наличия способных к эпидемическому распространению патогенов, что отличает их от истинных СПМ. Тем не менее значительное снижение титра по этой группе автоматически ставит объект под запрет использования по санитарным показателям.

Данный парадокс легко объяснить, если знать, что эта группа включает в себя представителей рода *Clostridium*. Эти симбиотические клостридии, обитая в просвете толстого кишечника, проявляют себя как комменсалы, но при попадании на раневые поверхности и возникновении в мышечных тканях анаэробных условий проявляют весь свой набор факторов патогенности, вызывая тяжелейшие постраниевые инфекции со смертельным исходом – столбняк и гангрену. Кроме того, пероральное попадание таких клостридий в верхние отделы тонкого кишечника приводит к развитию энтеритов и пищевых токсикоинфекций. Особое значение имеет тот факт, что, являясь облигатными анаэробами, они редко находят условия для активного существования вне толстого кишечника животных и при попадании в окружающую среду быстро переходят в состояние споры.

Основное место сохранения и накопления спор этих клостридий – почвы, загрязняемые в течение длительного времени фекалиями животных или людей. Из почв они разносятся водой и ветром, попадают в водоемы и в производимые с нарушением санитарных норм пищевые продукты. Поэтому при санитарном анализе не только почв, но и всех используемых человеком объектов окружающей среды их определение обязательно, поскольку среди таких клостридий встречаются особо опасные возбудители травматических и пищевых клостридиозов человека, в частности *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. botulinum*. Но при плановых санитарных мероприятиях для определения статус-контроля (соответствия действующих объектов законодательно принятым для них санитарным правилам и нормам) и при плановом производственном контроле из-за длительности методик и экономии средств не осуществляется видовая идентификация, а проводится выявление этой группы СПМ. Следует отметить, что основное название для этой группы – анаэробные спорообразующие сульфитредуцирующие бактерии – в медицинской литературе достаточно часто укорачивают, используя как синонимы следующие: сульфитвосстанавливающие клостридии, сульфитредуцирующие клостридии, иногда даже группа *Clostridium perfringens*. Как и в случае с БГКП, применение последнего из этих названий считается неграмотным – при обычном санитарном анализе бактерии не определяются до вида. Видовая идентификация проводится только при чрезвычайном, а не плановом контроле и на основании специальных распоряжений в случае необходимости (например, при массовых пищевых отравлениях с тяжелыми последствиями или других чрезвычайных обстоятельствах).

Один из основных методов выявления анаэробных спорообразующих сульфитредуцирующих бактерий заключается в следующем. Анализируемую жидкость (воду или предварительно полученную взвесь твердого материала, например «почвенную болтушку») разводят с шагом 10 и из каждого разведения переносят по 1 мл в две пробирки, формируя тем самым два так называемых параллельных ряда пробирок. Один ряд пробирок прогревают при температуре 80 °С в течение 15 мин или при 90 °С в течение 10 мин, второй ряд оставляют без температурного воздействия. Затем во все пробирки обоих рядов вносят расплавленную и охлажденную до 45 °С среду Вильсона – Блера в таком количестве, чтобы до края пробирки оставалось около 1 см. Содержимое пробирки быстро перемешивают круговыми движениями и опускают ее для быстрого охлаждения в холодную воду, после чего немедленно закрывают пробирку резиновой пробкой. Эта процедура

необходима для создания внутри пробирки анаэробных условий – среда вытесняет большую часть воздуха, а резиновая пробка предотвратит его попадание внутрь пробирки при культивировании, которое положено проводить в течение 24 ч при температуре 43 °С.

При учете результатов просматривают пробирки на просвет и регистрируют наличие и цвет сформировавшихся в толще агара колоний. Колонии бактерий анализируемой группы должны иметь в среде Вильсона – Блера черный цвет, развивающийся в результате образования при жизнедеятельности бактерий этой группы сульфида железа. Указанная среда (ее второе название – «железо-сульфитный агар») представляет собой обогащенный глюкозой мясо-пептонный агар, содержащий в определенных пропорциях сульфит натрия и хлорное железо. Способность редуцировать сульфит-ионы до сульфид-ионов является отличительным признаком симбиотических клостридий, который и выявляется при взаимодействии сульфид-ионов с ионами железа.

При учете сравнивают между собой пробирки из параллельных рядов – приблизительно одинаковое количество колоний черного цвета в прогретых и непрогретых пробирках указывает на формирование таких колоний из прорастающих спор, тем самым подтверждается способность к спорообразованию бактерий данной группы.

Для окончательного заключения бактерии из развившихся в толще агара колоний бактериальной петлей переносят на предметное стекло, приготавливают мазок и окрашивают его по Граму. Наличие в препарате палочкообразных грамположительных бактерий подтверждает выявление СПМ-группы анаэробных спорообразующих сульфитредуцирующих бактерий.

Для выявления фекального загрязнения кроме вышеуказанных групп СПМ могут использоваться еще две – это бактерии группы протей и так называемые колифаги. Данные по этим группам менее показательны и обычно дополняют сведения, полученные при выделении основных групп СПМ.

В толстом кишечнике животных и человека обитают представители всех пяти видов рода *Proteus*, однако эти же виды широко распространены в водоемах и почвах. Поэтому о фекальном загрязнении может свидетельствовать только значительное отличие индекса или титра для этой группы по сравнению с нормальными для данного объекта значениями. Метод выявления **бактерий группы протей** основан на их способности перемещаться по поверхности плотных питательных сред лучше, чем другие подвижные бактерии. Он заключается в посеве бактериальной петлей из анализируемого материала и его десятикратных разведений в конденсационную воду свежеприготовленного скошенного агара. Посев необходимо производить таким образом, чтобы петля не соприкасалась с поверхностью среды выше конденсационной воды. После 24–48-часового культивирования пробирок в вертикальном положении при 37 °С просматривают поверхность скошенного агара. Наличие прозрачной пленки бактериального роста на поверхности указывает на присутствие бактерий искомой группы.

**Колифаги** как группа санитарно-показательных микроорганизмов в корне отличаются от описанных выше СПМ тем, что представляют собой вирусы. Как известно, вирусы способны репродуцироваться только в клетках своего хозяина и проявляют при этом ярко выраженную хозяйскую специфичность. У посто-

янных обитателей толстого кишечника млекопитающих также есть свои вирусы, часть из них — бактериофаги кишечной палочки *Escherichia coli* — называют колифагами. Поскольку кишечная палочка редко встречается в окружающей среде в значительных количествах, размножения колифагов в окружающей среде не происходит, а значит, их наличие в анализируемых объектах трактуется как фекальное загрязнение.

Показано, что вирусные частицы колифагов могут сохраняться в водоемах и почвах в жизнеспособном состоянии более 9 мес., поэтому оценивать по их количеству загрязненность бактериальными патогенами проблематично. Но объекты окружающей среды могут быть опасны в плане распространения вирусных заболеваний человека, в частности, кишечных инфекций, вызываемых энтеровирусами, для которых выживаемость в почве и воде сопоставима с выживаемостью бактериофагов. Поэтому к концу XX в. интерес санитарных микробиологов к колифагам как дополнительной группе СПМ возродился на новой основе и часть стран ввела определение колифагов в схемы обязательного контроля за качеством питьевой воды из систем централизованного водоснабжения (водопроводная вода в городах).

Для выявления колифагов рекомендован простой в выполнении двухслойный метод титрования бактериофагов по Грациа, в котором в качестве бактериальной культуры используются штаммы лабораторных *Escherichia coli*, производные от *E. coli* K12. Индекс для этой группы представляет собой количество бляшкообразующих единиц (БОЕ) на 1 мл, а для очищенной воды на 1 л.

В дополнение к уже упомянутым группам СПМ при санитарно-микробиологическом анализе определенных объектов на фекальное загрязнение может быть рекомендовано определение следующих групп: **сальмонеллы, *Clostridium perfringens*, синегнойная палочка, бактериоиды, кандиды, акинетобактеры, аэромонады.** Для их выявления используются специальные дифференциально-диагностические среды и методические указания, узаконенные в системах санитарного надзора.

Помимо фекального загрязнения окружающей среды, возможно и оральное загрязнение. В этом случае речь идет о попадании в воздух микроорганизмов из дыхательных путей человека или других высших животных. Как и в случае с фекальным загрязнением, в санитарно-микробиологическом контроле воздуха применяется не прямое выявление патогенов, а обнаружение санитарно-показательных микроорганизмов. Основная группа СПМ здесь одна — **стафилококки воздушной среды.**

Указанное название следует трактовать именно с позиций санитарной микробиологии, поскольку воздух не является постоянной средой обитания ни для каких микроорганизмов, а обнаружить бактерии в воздухе можно в момент их временного пребывания там. В атмосферном воздухе (вне жилых, производственных, лечебных и других помещений) в небольших количествах присутствуют споры бактерий и находящиеся на пылевых частицах сапротрофные бактерии в вегетативном состоянии. Такой воздух, как правило, не представляет опасности в плане распространения инфекционных заболеваний. В местах длительного пребывания людей воздушная среда существенно загрязняется мельчайшими капельками жидкости, выбрасываемыми из верхних дыхательных путей человека при разговоре, чихании, кашле. Внутри таких капель практически всегда обнаруживаются

бактерии нормальной микробиоты дыхательных путей человека и потенциально могут присутствовать патогенные микроорганизмы.

Время пребывания бактерий в воздухе определяется размерами капель образующегося аэрозоля. Больше всего содержащих бактерии аэрозольных частиц образуется при чихании – одновременно выбрасывается около 60 000 капель с диаметром от 1 до 2000 мкм. Крупные капли (диаметр свыше 100 мкм) имеют наибольшую скорость разлетания, преодолевают расстояние порядка 3 м, но быстро (в течение нескольких секунд) оседают под действием силы тяжести. Таких капель образуется менее 10 %, а основную массу возникающего при чихании аэрозоля составляют гораздо более опасные в санитарно-эпидемиологическом отношении капли меньшего размера. Время пребывания их в воздухе исчисляется часами, а иногда и сутками, причем находящиеся внутри таких капель бактерии достаточно долго сохраняют жизнеспособность. Аэрозоль, образующийся при кашле, менее опасен в силу меньшего количества мелких частиц, еще меньше образуется их при разговоре.

Процессы естественного оседания таких капель, а значит, и очищения воздуха, существенно зависят от условий конкретных помещений, частоты их проветривания и проведения влажной уборки. Последнее важно потому, что при попадании осевших капель на пылевые частицы и повторном попадании этих частиц в воздух усиливается плотность бактериального загрязнения и продлевается стадия санитарного неблагополучия.

С учетом всего вышесказанного за воздухом некоторых используемых человеком помещений устанавливается санитарный надзор, в ходе которого определяется общее микробное число и индекс стафилококков как СПМ. Наиболее простым методом определения этих показателей является седиментационный (он же метод Коха). Для его реализации залитые средой чашки Петри расставляют в помещении на высоте стола доньшком вниз, после чего снимают крышки и выдерживают чашки в открытом состоянии в течение определенного времени. Обычным временем для определения микробного числа считается 10–15 мин, для определения индекса стафилококков – 40 мин. Место расположения чашек в помещении выбирают исходя из его формы, для прямоугольных и квадратных помещений традиционно используется метод «конверта» – четыре чашки по углам и одна в центре. Питательной средой для определения ОМЧ служит обыкновенный мясо-пептонный агар, для стафилококков – желточно-солевой агар. Для его приготовления к МПА добавляют NaCl до концентрации 7,5–10 % и 15–20 % по объему эмульсии желтка куриного яйца в физрастворе. Повышенная концентрация NaCl ограничивает рост других бактерий, а наличие желтка позволяет выявить характерную для стафилококков лецитиназную активность. Экспонированные положенное время чашки Петри помещают в термостат на 37 °С и после инкубирования в течение ночи подсчитывают количество образовавшихся колоний.

Для расчета таких показателей, как ОМЧ или индекс (для воздуха они приводятся на 1 м<sup>3</sup>), при седиментационном методе пользуются формулой Омелянского:  $ОМЧ = (N \cdot 5 \cdot 100 \cdot 100) / (S \cdot T)$ , базирующейся на допущении, что при отсутствии дополнительных потоков воздуха (при естественном оседании) на поверхность площадью 100 см<sup>2</sup> в течение 5 мин оседает количество микроорганизмов, находящееся в 10 л воздуха. Обозначения в этой формуле следующие: *N* – среднее ко-

личество колоний на одной чашке Петри,  $S$  – площадь поверхности среды в одной чашке,  $T$  – время экспозиции (пребывания чашки в открытом состоянии во время отбора пробы).

Для более точного определения показателей используют специальные приборы, принцип действия которых основан на прокачивании определенного объема воздуха через прибор. При этом возможны два варианта улавливания находящихся в прокачиваемом воздухе микроорганизмов. В первом варианте воздух, проходя через имеющуюся в крышке прибора узкую щель, соударяется с поверхностью среды в чашке Петри, находящейся на вращающемся в период забора пробы столике. На этом так называемом ударно-прибивном принципе устроены прибор Киктенко, прибор Соколянского, бактериоуловитель Кротова и др. Во втором варианте воздух продувается через жидкость (как, например, в бактериоуловителе Дьяконова) или мембранный фильтр (фильтрационный принцип). В дальнейшем из жидкости делается посев на соответствующие плотные питательные среды или на такие среды переносится экспонированный фильтр.

Кроме свидетельствующих о фекальном загрязнении СПМ (иногда их называют СПМ группы I, а по терминологии О. К. Поздеева – СПМ группы А) и СПМ для оценки состояния воздуха (они составляют группу II или группу В), к санитарно-показательным организмам относят и те, которые прямо не связаны с санитарно-эпидемиологическим состоянием среды. Они были введены для контроля за процессами очистки загрязненных промышленно-канализационными стоками вод и почв (что также входит в круг задач санитарной микробиологии) и составляют группу III (группу С). В нее входят протеолитические сапротрофы, аммонификаторы и нитрификаторы, аэромоносы и бделловибрионы, споровые микроорганизмы, грибы и актиномицеты.

Заканчивая описание применяемых в настоящее время принципов и методов санитарного надзора за средой, следует отметить, что с развитием молекулярно-биологических методов исследования в современной санитарной микробиологии наблюдается заметный сдвиг в сторону все большего использования прямых методов выявления патогенов в объектах окружающей среды на базе различных видов амплификации молекул ДНК. Вне всякого сомнения, будущее за этими методами, которые стремительно совершенствуются и одновременно упрощаются в плане их практического использования. Однако в наше время их внедрение в практику работы санитарных служб ограничивается высокой стоимостью реактивов и приборного оснащения лабораторий. Поэтому даже в развитых странах классические методы санитарной микробиологии, базирующиеся на оценке санитарного состояния по СПМ, остаются основными.

Из используемых человеком природных объектов окружающей среды в первую очередь санитарному надзору подвергается вода. **Санитарно-микробиологическое исследование воды** зависит от степени и характера ее использования людьми, а также от источников водоснабжения. Обязательному санитарному контролю подвергаются:

1) питьевая вода централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (так называемая водопроводная вода);

2) вода подземных и поверхностных источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения;

3) децентрализованная питьевая вода (из колодцев, артезианских скважин и родников);

4) вода всех типов естественных водоемов в зонах рекреации;

5) пресная и морская вода плавательных бассейнов;

6) хозяйственно-бытовые сточные воды после обеззараживания и очистки.

Для каждого из перечисленных вариантов воды существуют законодательно установленные нормативы по ОМЧ и конкретным группам СПМ. В частности, для питьевой воды централизованного водоснабжения в расчете на 100 мл допускается ОМЧ 5000, ОКБ, ТКБ и колифаги должны отсутствовать. Анаэробные сульфитредуцирующие спорообразующие бактерии не должны выявляться в 20 мл. Эти показатели с определенным запасом гарантируют безопасность потребляемой воды, так как для питьевой воды из колодцев, родников и артезианских скважин допускается титр ОКБ 100 и ОМЧ 1000 КОЕ/мл.

Пресная вода, поступающая в бассейны для плавания, должна соответствовать воде централизованного водоснабжения, но в процессе эксплуатации она подвергается санитарному контролю не менее одного раза в 10 дней. Пробы отбираются с глубины 20–30 см и не менее чем в двух точках в глубокой и мелкой части бассейна. В 100 мл воды для купания в бассейне должны отсутствовать ОКБ, ТКБ, а колифаги могут присутствовать в количестве 2 БОЕ. Для поддержания воды бассейнов в таком состоянии она периодически подвергается дезинфицирующей обработке.

Санитарные требования к воде открытых водоемов в летнее время в постсоветских странах базируются на Государственном стандарте СССР 1980 г., согласно которому вода пригодна для купания, если в 1 л содержится не более 1000 лактозоположительных кишечных палочек (так в те времена называли БГКП, по нынешним временам это общие колиформные бактерии – ОКБ), а для занятий лодочно-парусным спортом – не более 10 000. В действующих в настоящее время в России и Беларуси санитарных нормах требования расширены как по показателям, так и по территориям. Территориально имеется в виду, что вода в водоемах в пределах населенных пунктов должна соответствовать тем же требованиям, что и вода в зонах рекреации (т. е. на пляжах). Современные требования к такой воде следующие: вода не должна содержать возбудителей кишечных инфекций; жизнеспособные яйца гельминтов (аскариды, власоглавы, токсокары, фасциолы), онкосферы тениид и жизнеспособные цисты простейших не должны содержаться в 25 л; термотолерантные колиформные бактерии (ТКБ) – не более 100 КОЕ в 100 мл; общие колиформные бактерии (ОКБ) в пределах населенных пунктов – не более 1000 КОЕ в 100 мл, на пляжах – не более 500 КОЕ в 100 мл; колифаги – не более 10 БОЕ в 100 мл для обоих случаев. Как видно, в настоящее время требования к воде для купания стали значительно более жесткими, а следовательно, причин для закрытия пляжей или водоемов для купания стало больше.

Существенное значение в возникновении инфекционных заболеваний может иметь и почва, вследствие чего **санитарно-микробиологическое исследование почвы** также является обязательным. Возбудители инфекционных болезней попадают в почву из организмов болеющих людей или животных и могут сохраняться в ней в зависимости от условий длительное время. В частности, возбудители тяжелых сальмонеллезов *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *S. Schottmueleri* в летнее время, находясь

в почве, не теряют вирулентные свойства в среднем 2–3 недели, а иногда и 12 месяцев, возбудители дизентерии (*Sh. dysenteriae*, *Sh. sonnei*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*) – 1,5–5 недель (максимально – до 9 месяцев), холерный вибрион *Vibrio cholerae* pv. *eltor* – от 1 недели до 4 месяцев, возбудители антропозоонозов *Br. melitensis*, *Br. suis*, *Br. abortus* (бруцеллез) и *Francisella tularensis* (туляремия) – от 1 недели до 2,5 месяцев, возбудитель туберкулеза *M. tuberculosis* – от 4 до 7 месяцев. Энтеровирусы (*Poliovirus hominis*, вирусы Коксаки, вирусы группы ЕСНО) сохраняют вирулентность от 3 до 6 месяцев.

Кроме того, почва в местах обитания людей и высших животных аккумулирует в течение длительного времени споры возбудителей газовой гангрены, столбняка и ботулизма. Практически всегда травматические клостридиозы возникают при попадании на раневые поверхности почвенных частиц, содержащих такие споры, а пищевые клостридиозы – в результате контаминации пищевых продуктов почвой при нарушении технологии их изготовления.

Исходя из этого основными санитарно-микробиологическими показателями для почв являются ОМЧ, титр БГКП, титр анаэробных спорообразующих сульфитредуцирующих бактерий. В случаях аварийных ситуаций в системах очистки сточных вод и канализации, а также во время массового заболевания людей к определению обычных показателей добавляют выявление энтерококков (их наличие укажет на свежее фекальное загрязнение), термофильных бактерий (укажет на загрязнение компостами из фекальных масс животных и твердых бытовых отходов) и конкретных патогенных микроорганизмов, вызвавших вспышку инфекционного заболевания.

Безопасной (чистой) считается почва, в которой титры БГКП и анаэробных спорообразующих сульфитредуцирующих бактерий 1 г и выше, загрязненной (опасной) она становится при титрах этих СПМ 0,01–0,001 г и чрезвычайно опасной признается, если оба титра менее 0,001 г.

Предупредительный санитарный надзор за состоянием почв осуществляется во время отведения земельных участков под новые населенные пункты и строительство зданий определенного назначения в уже существующих населенных пунктах. Во время текущего государственного санитарного надзора в местах постоянного проживания людей оценивается состояние естественной и искусственно созданной почвы на территориях, прилегающих к жилым и общественным зданиям, и в обязательном порядке на детских и спортивных площадках. Также обязательным является санитарный анализ почв во время текущего санитарного надзора за очистными сооружениями канализации и сооружениями по утилизации и обезвреживанию твердых бытовых отходов.

Сроки анализов в ходе текущего санитарного надзора утверждаются главным санитарным врачом определенной административной единицы на основе санитарных норм и правил, принятых законодательно. В случаях возникновения аварийных ситуаций и эпидемий назначаются дополнительные мероприятия в целях выявления источников загрязнений.

Во всех случаях забор проб должен осуществляться согласно установленным инструкциям и методическим указаниям, при этом пробы должны быть показательными для всей обследуемой территории. Для этого берутся из пяти мест на обследуемом участке почву после доставки в лабораторию тщательно перемешивают

и растирают в фарфоровой ступке, удаляя посторонние примеси (корни, камни и т. п.). Навески усредненной таким образом пробы вносят в заданный объем стерильной водопроводной воды или физиологического раствора и интенсивно перемешивают в целях смыва бактерий с поверхности почвенных частиц (приготавливают так называемую «почвенную болтушку»). После отстаивания полученную жидкость разводят 3–5 раз с шагом 10 и проводят определение необходимых показателей.

**Воздух** как среда обитания человека **также должен соответствовать санитарным нормам**. По силе и характеру воздействия воздушной среды на здоровье людей следует разделять воздух открытых пространств (так называемый атмосферный воздух) и воздух закрытых помещений. Атмосферный воздух подвергается санитарному контролю по его загрязненности газами и твердыми частицами, возникающий в основном за счет промышленно-производственной деятельности человека. С точки зрения его участия в распространении возбудителей инфекционных заболеваний он практически всегда считается чистым по сравнению с воздухом закрытых помещений.

Для жилых помещений по санитарно-микробиологическим показателям воздух считается чистым, если в расчете на 1 м<sup>3</sup> ОМЧ меньше 3000, индекс стафилококков меньше 75, а стрептококков меньше 10. Удовлетворительно чистый воздух характеризуется ОМЧ от 3001 до 4000, индексом стафилококков 76–100, индексом стрептококков 11–40. При повышении этих показателей до 7000, 150 и 120 соответственно воздух становится слабозагрязненным, а при превышении этих цифр – загрязненным. Такие же требования предъявляются к общественным помещениям, где люди находятся в рабочее время или во время зрелищных мероприятий.

Особое внимание микробиологической чистоте воздуха уделяется в больницах. Для больничных палат установлены разные режимы в летний и зимний периоды. В летний период воздух признается сильно загрязненным при ОМЧ больше 5000, индексе стафилококков больше 52 и индексе стрептококков больше 36. По зимнему режиму в палатах о сильном загрязнении свидетельствуют ОМЧ более 7000, индекс стафилококков более 124, индекс стрептококков более 102.

Для помещений хирургических отделений вне зависимости от сезона нормы более строгие. В операционных до начала работы ОМЧ должно быть менее 500, во время работы может возрастать до 1000, индекс стафилококка до начала работы и после ее окончания – 0. В перевязочных до начала работы, как и в операционных, во время работы – ОМЧ не более 2000, индекс стафилококков – не более 4.

**Санитарно-микробиологический контроль пищевых продуктов** по вполне понятным причинам сопоставим с соответствующим контролем питьевой воды. Однако санитарные нормы для каждого производимого продукта питания и реализуемых в системе общепита блюд могут существенно различаться в зависимости от его свойств. Наиболее опасными по санитарно-микробиологическим критериям являются молоко и молочные продукты, яйца домашней птицы, мясо, рыба и продукты из них. Это связано с высокой вероятностью попадания на такие продукты патогенных и условно-патогенных бактерий из организмов животных или почвы при несоблюдении правил заготовки сырья, транспортировки и хранения продукта. Часть таких продуктов потребитель получает без снижающей количе-

ство бактерий промышленной обработки, что повышает риск передачи возбудителей инфекционных заболеваний. Менее опасными считаются сухие продукты питания (крупы, макаронные изделия), но и для них существуют законодательно установленные санитарно-микробиологические нормы, поскольку их инфицирование возможно при неправильном хранении и порче их грызунами.

Особое внимание в гигиене питания уделяют продуктам растительного происхождения, употребляемым в сыром виде. Их обсемененность возбудителями инфекционных болезней связана с почвенными загрязнениями при выращивании, сборе и транспортировке. Однако их санитарно-микробиологический контроль осуществлять считается нецелесообразным, потребитель сам должен следить за чистотой употребляемых в пищу овощей и фруктов.

Для большинства пищевых продуктов промышленного производства санитарно-микробиологический контроль осуществляется производителем в ходе процессов их производства и упаковки, для чего при таких производствах существуют бактериологические лаборатории. Тем не менее государственными службами санэпиднадзора проводится плановое обследование поступающих в торговую сеть и хранящихся на складах пищевых продуктов.

Особое внимание обращается на соблюдение узаконенных нормативов при взятии проб, так как они должны быть показательными в отношении всей партии исследуемого продукта. Перед отправкой в лабораторию пробы помещают в соответствующую закрывающуюся тару, которая опломбируется. Транспортировку осуществляют в кратчайшие сроки, желательно с использованием сумок-холодильников. Такой же принцип в обязательном порядке соблюдается при отборе проб полуфабрикатов в кулинариях и блюд, приготовленных в предприятиях общепита.

В лабораториях пробы жидких и полужидких продуктов тщательно перемешивают. Если продукт обладает резкокислой реакцией, его подщелачивают стерильным 10% раствором бикарбоната натрия до 7,2–7,4 рН. Крем, мороженое и сливочное масло перед посевом помещают для расплавления в водяную баню с температурой не выше 43 °С. Для посевов продуктов плотной консистенции обычно приготавливают 10% взвесь, для чего стерильно из разных мест анализируемой пробы берут навеску, суммарно составляющую 15 г, измельчают ее в гомогенизаторе или растирают в стерильной ступке, после чего добавляют 135 мл стерильного физиологического раствора или стерильной водопроводной воды. Полученную взвесь анализируют подобно жидким продуктам. В зависимости от предполагаемой обсемененности и наличия в продукте собственной микробиоты делается необходимое количество 10-кратных разведений.

При обычном санитарно-микробиологическом анализе определяют ОМЧ и показатели в основном для таких групп СМП, как БГКП и анаэробные спорообразующие сульфитредуцирующие бактерии, для ряда продуктов определяют наличие вспомогательных групп СПМ – стафилококков и стрептококков в мороженом, кремах для пирожных и напитках или сальмонелл для куриного мяса и яиц. При наличии эпидемиологических указаний проводят анализ на выявление конкретных возбудителей инфекционных заболеваний.

При плановой проверке предприятий общепита параллельно с исследованием пищевых продуктов может осуществляться санитарный контроль за столами для приготовления пищи, разделочными досками, используемой для приготовления пищи водой и смывами с кожи рук работников пищеблока, связанных с приготовлением и раздачей пищи.

При пищевых отравлениях посетителей пищеблока проводятся дополнительные внеплановые исследования по расширенной программе в целях выявления причин отравления или заболевания и установления вины лиц, ответственных за качество пищи в данном учреждении. При возбуждении уголовного дела в случаях смертельных исходов отравления исследования проводят специалисты судебно-медицинской экспертизы.

Несмотря на то, что профилактика инфекционных заболеваний получила в XX в. широкое распространение, основной задачей медицины всегда было и остается лечение (терапия) заболевших.

## 3. ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

---

В биологическом смысле любая болезнь — это нарушение нормального функционирования тех или иных органов, систем и в худшем случае — всего организма в целом. Как известно, организмы высших млекопитающих получили в ходе эволюции самый высокий уровень поддержания гомеостаза, базирующийся на взаимодействии всех систем жизнеобеспечения и, что наиболее важно с медицинской точки зрения, на ярко выраженной способности устранения возникающих в течение жизни повреждений этих систем. Поэтому в современном понимании лечение всех болезней, кроме наследственных, — это оказание помощи организму в устранении вызвавших нарушение факторов и восстановлении исходного состояния тканей и органов.

Терапия инфекционных заболеваний наилучшим образом вписывается в эту концепцию, поскольку ее методология с конца XIX в. складывалась на основе зародышевой теории заразных болезней и понимания роли иммунной системы. С одной стороны, инфекционная болезнь всегда является следствием воздействия на организм человека конкретных возбудителей или их факторов патогенности, поэтому целью врачевания становится удаление этих дестабилизирующих агентов. С другой стороны, при контакте с возбудителем в организме проявляет себя специализированная система, действие которой направлено на достижение этой же цели. Поэтому собственно процесс лечения должен осуществляться таким образом, чтобы достичь максимального воздействия на возбудителя болезни при минимальном воздействии на подвергающийся лечению организм, дабы не помешать уже осуществляемой им борьбе с патогеном.

Коротким изложением такого подхода стала предложенная основоположником терапии инфекционных болезней П. Эрлихом концепция «волшебной пули» (от нем. *der Zauberkegel*). Эрлих исходил из известных к концу XIX в. фактов губительного действия определенных химических веществ на вызывающие болезни бактерии. Однако практически все эти вещества оказывались токсичными и для человеческого организма, поэтому конечной целью своих исследований Эрлих ставил обнаружение или синтез такого вещества, которое при введении в организм болеющего избирательно поражало только болезнетворный микроорганизм. Испытывая сотни различных веществ в качестве претендентов на звание «волшебной пули», Эрлих и его коллеги убеждались, что поставленная цель является труднодостижимой, поэтому для терапии приходилось применять те из анализируемых веществ, которые оказывали наименьшее влияние на человека. Так сложилось представление об одном из важнейших качеств лекарственных средств, получившее название «**химиотерапевтический индекс**». Во времена Эрлиха краткое изложение этого понятия записывалось как  $Dt : Dc \geq 3$  и читалось следующим образом: отношение максимальной переносимой дозы (*Dosis tolerantia*) к минимальной лечебной дозе (*Dosis curativa*) должно быть больше или равно трем. Трехкратное превышение опасной для пациента дозы над теми дозами, которые положено применять в ходе лечения, гарантировало, по мнению Эрлиха, безопасность с учетом индивидуальных различий в чувствительности пациентов и возможной неточности в подборе лечебной дозы, которая на практике чаще всего рассчитывается на килограмм массы болеющего.

В середине XX в. с введением в практику все большего количества химиотерапевтических средств медики убедились, что большинство предлагаемых в качестве лечебных препаратов, к сожалению, не соответствуют этому требованию. Но поскольку для лечения определенных болезней такие препараты оказывались практически единственными эффективными, понятие химиотерапевтического индекса претерпело определенные изменения. По современным представлениям вещество может быть применено как лекарственное средство, если его химиотерапевтический индекс, выраженный как отношение минимальной лечебной дозы к максимальной переносимой дозе, меньше единицы, т. е.  $Dc : Dt > 1$ .

Понятие химиотерапевтического индекса отражает два требования из списка **требований, предъявляемых к химиопрепаратам**. Одно из них – главное требование терапии вообще и химиотерапии (т. е. лечение с помощью химических веществ) в частности – *Primum non nocere*, что переводится с латыни как «Прежде всего – не навреди». Говоря другими словами, применяемое лекарство должно быть наименее вредным для больного.

Второе требование: препарат должен обладать выраженной этиотропностью, т. е. обязательно действовать на возбудителя, желательно с максимальной эффективностью.

Следующим требованием является хорошая растворимость препарата в нормальных и патологических жидкостях организма. Под патологическими жидкостями понимаются тканевые жидкости в очагах воспаления, в которых, в отли-

чие от невоспаленной ткани, регистрируются сниженные значения рН (ацидоз) и уменьшенное количество растворенного кислорода (гипоксия).

С этим требованием тесно связано еще несколько: препарат в нормальных и патологических жидкостях не должен изменять свою химическую структуру, не должен метаболизироваться клетками макроорганизма в норме и патологии, должен хорошо проникать из крови в другие ткани, но при этом не должен задерживаться в них на длительное время (накапливаться). В идеале время пребывания препарата в организме должно быть достаточным для проявления его лечебного действия, после чего он должен эффективно выводиться из организма через выделительную систему.

Помимо требований к поведению препарата внутри макроорганизма, немаловажными являются его характеристики, связанные с производством, хранением и способом применения. Препарат должен быть относительно дешевым в производстве, не изменять своих свойств при длительном хранении в обычных условиях, вводиться в организм наиболее простым способом из возможных.

Очевидно, что соблюдение всех этих критериев представляет собой непростую задачу для разработчиков и производителей химиопрепаратов для терапии и в какой-то мере объясняет их многообразие. За XX в. в распоряжение медиков поступили сотни новых лекарственных средств, которые пытаются классифицировать с использованием различных подходов.

Как известно, возбудителями инфекционных заболеваний могут быть микроорганизмы различного строения и уровня организации, в связи с чем существует общепризнанное разделение химиопрепаратов на противовирусные, противогрибковые, антипротозойные и антибактериальные.

Конкретное действие препарата может заключаться в ограничении размножения возбудителя или же вызывать его гибель, поэтому внутри каждой группы препараты разделяются на статические или цидные.

Исходя из количества видов микроорганизмов, против которых препарат оказывается эффективным, их делят на препараты широкого и узкого спектра действия, а также на препараты, применяемые только для лечения определенных болезней (например, противотуберкулезные препараты).

Помимо классификации по медицинским критериям, существует и разделение препаратов по их происхождению, химической структуре, механизму действия на возбудителя. Рассмотрим реальное применение таких подходов в классификации можно на примере антибактериальных препаратов.

В существующем в наше время реестре противобактериальных химиотерапевтических средств лидирующее место занимают **антибиотики**. Их главное преимущество перед остальными лекарствами заключается в избирательном действии на структуры и обмен веществ прокариотических организмов. В этом отношении они являются наиболее близкими к «волшебным пулям», которые искал Эрлих. Но признать их таковыми полностью не удастся из-за наличия в клетках млекопитающих митохондрий, функционирующих в определенной мере по прокариотическим схемам жизнедеятельности.

Эта особенность — избирательное действие на прокариот — возникла в ходе эволюции и закрепилась естественным отбором у организмов, конкурирующих

с бактериями за право существовать в одних и тех же экологических нишах. Первый антибиотик — пенициллин — был обнаружен в 1928 г. британским бактериологом Александром Флемингом у мицелиального гриба *Penicillium notatum*, обычно обитающего в почвах и других богатых органикой субстратах, где доминируют бактерии. В дальнейшем действующие на бактерии вещества были обнаружены у многих грибов и актиномицетов, и стало понятно, что наличие у них таких продуктов метаболизма — это одна из основ их выживания. Мицелиальные грибы и близкие к ним по характеру жизни актиномицеты явно проигрывают бактериям в скорости размножения и накопления биомассы, поэтому среди них выжили те, у кого появилась способность ограничивать жизнедеятельность бактерий.

Получение пенициллина в чистом виде в 1940 г. Эрнстом Чейном и Говардом Флори открыло возможности для изучения химической структуры антибиотика и его применения в качестве лекарственного препарата. Интенсивный поиск в 50-е гг. XX в. новых продуцентов антибиотиков и исследование структуры продуцируемых ими антибактериальных веществ показали, что эволюция антагонистических взаимоотношений между бактериями и их конкурентами привела к широкому разнообразию. Выяснилось, что факторы антагонизма некоторых видов бактерий также могут быть очищены и использованы в качестве лекарственных препаратов. К настоящему времени только среди уже нашедших клиническое применение антибиотиков по химической структуре выделяют 11 классов.

Антибиотики существенно различаются по спектрам активности и по механизмам действия на бактерии, а также по конкретным мишеням в бактериальной клетке. С точки зрения их медицинского применения также существует своя классификация. Приводимая далее характеристика основных групп применяемых в медицине антибиотиков основана на разделении по мишеням в бактериальной клетке, но содержит некоторые сведения из других классификационных подходов.

**Антибиотики, действующие на клеточную стенку бактерий,** — это прежде всего **пенициллины** и их полусинтетические производные. Полусинтетическими антибиотиками называют такие вещества, которые получают путем химических модификаций исходного антибиотика, синтезированного в клетках продуцента. Основными продуцентами пенициллинов являются грибы рода *Penicillium*.

Первыми препаратами, нашедшими широкое медицинское применение, были **пенициллин G** (или **бензил-пенициллин**) и его натриевая и калиевая соли. Структурная основа пенициллина — 6-аминопенициллановая кислота, представляющая собой  $\beta$ -лактамное кольцо, наличие которого и объясняет эффект действия пенициллинов. Все пенициллины и другие  $\beta$ -лактамные антибиотики нарушают процесс построения муреинового каркаса в клеточной стенке бактерий, блокируя активность транспептидаз — ферментов, обеспечивающих сшивание пептидными перемычками углеводных цепей муреина. Это возможно потому, что  $\beta$ -лактамное кольцо структурно сходно с D-аланил-D-аланином, поэтому легко взаимодействует с активным центром транспептидаз, связываясь с ним необратимо. Именно эти молекулы фигурируют в литературе под названием пенициллинсвязывающие белки, сокращенно ПСБ. Помимо этого,  $\beta$ -лактамы связываются с белками, которые являются ингибиторами ферментов, расщепляющих муреин при отделении двух

дочерних клеток друг от друга. После связывания с пенициллинами или другими  $\beta$ -лактамными антибиотиками ингибиторы перестают выполнять свою функцию, бактериальная клетка полностью лишается муреина и гибнет.

При анализе действия бензил-пенициллина на бактерии различных видов было установлено, что он эффективен против многих грамположительных бактерий и всего лишь некоторых грамотрицательных. Устойчивость к пенициллину определяется как особенностями ПСБ, так и наличием у бактерий  $\beta$ -лактамаз (пенициллиназ) – ферментов, расщепляющих  $\beta$ -лактамное кольцо. В целях расширения спектра действия и придания устойчивости к  $\beta$ -лактамазам осуществлялась химическая модификация природных пенициллинов путем присоединения к  $\beta$ -лактамному кольцу различных радикалов, что постепенно привело к появлению нескольких поколений полусинтетических пенициллинов. Именно они используются в настоящее время в медицинской практике.

Пенициллины I поколения (оксациллин, метициллин, флоксациллин, флуоксациллин) отличаются нешироким спектром действия, но зато устойчивы к действию  $\beta$ -лактамаз грамположительных бактерий. Большинство препаратов II и III поколений имеют широкий спектр действия. Например, **ампициллин** – один из аминопроизводных пенициллина – активен как против грамотрицательных аэробов и факультативных анаэробов (в том числе и возбудителей кишечных инфекций), так и против стафилококков и стрептококков, но его устойчивость к  $\beta$ -лактамазам оставляет желать лучшего. Для повышения устойчивости созданы **комбинированные препараты**, содержащие ингибиторы  $\beta$ -лактамаз – сульбактам или клавулановую кислоту, которые имеют в своей структуре  $\beta$ -лактамное кольцо, необратимо связывающееся с активными центрами  $\beta$ -лактамаз.

Карбоксипроизводные пенициллинов (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (пиперациллин) получили статус антисинегнойных препаратов в силу их высокой эффективности при лечении госпитальных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Их сочетания с сульбактамом, клавулановой кислотой и еще одним ингибитором  $\beta$ -лактамаз – тазобактамом – имеют в 5–8 раз большую эффективность и более широкий спектр действия.

Отдельной группой рассматриваются производные пенициллина, способные накапливаться в мышечной ткани, что продлевает время действия препарата. Они получили название «депо-препараты» или «пенициллины пролонгированного действия». К таковым относятся бициллин-1, бициллин-3, бициллин-5, получившие широкое применение при лечении инфекций, передающихся половым путем (сифилис, фрамбезия, гонорея), и хронических инфекций  $\beta$ -стрептококковой этиологии.

Вторая группа антибиотиков, ингибирующих синтез муреина, – это **цефалоспорины**. Продуцентами этих похожих на пенициллины по структуре и механизму действия антибиотиков являются грибы рода *Cephalosporium*. Основное природно синтезируемое вещество – цефалоспорин С, который легко модифицируется химически, что привело к созданию четырех поколений полусинтетических цефалоспоринов.

Препараты первого поколения (цефалотин, цефазолин, цефамезин) эффективны против грамположительных кокков, но относительно легко разрушаются  $\beta$ -лактамазами грамотрицательных кишечных бактерий и синегнойной палочки.

Повышение устойчивости к  $\beta$ -лактамазам энтеробактерий стало целью создания препаратов второго поколения (цефамандол, цефуроксим, цефаклор). При этом они сохранили исходную активность препаратов первого поколения против стафилококков.

Совершенствование препаратов второго поколения повысило активность против энтеробактерий и привело к способности подавлять рост *Pseudomonas aeruginosa*. Третье поколение цефалоспоринов (цефотаксим, цефтазидим, цефеперозон, цефтриаксон) получило распространение как препараты для подавления вспышек госпитальных инфекций.

Четвертому поколению цефалоспоринов (цефепим, цефпирон) свойственна еще более высокая устойчивость к  $\beta$ -лактамазам различных бактерий при сохранении спектра действия своих предшественников.

Продуцентами  $\beta$ -лактамных антибиотиков являются не только грибы, но и мицелиальные и немичелиальные бактерии. **Монобактам азтреонам** был впервые выделен из клеток *Cromobacterium violaceum*, но в настоящее время в медицине используется его синтетический аналог. Отличительная черта — устойчивость к большинству известных  $\beta$ -лактамаз как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, но спектр действия считается узким, поскольку в него не попадают грамположительные бактерии. Узость спектра определяется его избирательной способностью связываться только с пенициллинсвязывающим белком-3. Тем не менее из-за активности в отношении продуцирующих способные разрушать цефалоспорины и пенициллины  $\beta$ -лактамазы полирезистентных энтеробактерий и псевдомонад и возможности применять его для пациентов, страдающих аллергией по отношению к пенициллинам, этот антибиотик находит все большее применение.

**Карбапенемы** природно образуются различными видами бактерий как факторы антагонизма и представляют собой обширную группу соединений  $\beta$ -лактамной природы, но в клиническую практику за более чем 20 лет после их открытия вошли **имипенем, меропенем, дорипенем и эртапенем**. Их отличительные черты — самый широкий среди  $\beta$ -лактамов спектр действия и эффективность по отношению к бактериям, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Предполагается, что именно эта группа  $\beta$ -лактамных антибиотиков будет интенсивно развиваться в первой четверти XXI в.

Ингибиторами синтеза клеточной стенки являются также антибиотики пептидной природы — **бацитрацины**, которые продуцируют бактерии разных видов рода *Bacillus*. Действуют они преимущественно на грамположительные бактерии и более широкое применение пока находят в ветеринарии, чем в медицине. Как правило, для лечения и профилактики инфекционных заболеваний животных используются не чистые формы бацитрацинов, а изготавливаемые из разных штаммов бацилл препараты, которые в зависимости от штамма-продуцента и производителя могут иметь различные названия и состав (бактисубтил, полибактрин,

бацилихин и др.). Присутствующие в таких препаратах короткие пептиды (бацитрацины) препятствуют выведению из цитоплазмы субъединиц пептидогликана, ограничивая тем самым размножение бактерий.

Один из гликопептидных антибиотиков — **ванкомицин** — также препятствует сборке муреина, связываясь непосредственно с D-аланил-D-аланином. Его продукт — актиномицет *Amycolatopsis orientalis*. Ванкомицин высокоактивен против многих грамположительных бактерий, включая патогенные полирезистентные стафилококки и *Clostridium difficile*, вызывающих инфекции, не поддающиеся лечению другими антибиотиками.

Еще один антибиотик, продуцируемый несколькими видами стрептомицетов, — **циклосерин**, близок по своей структуре к D-аланину, в силу чего способен блокировать построение клеточной стенки у трепонем, риккетсий и у представителей рода *Mycobacterium*, которые, как правило, устойчивы к большинству широко применяемых антимикробных препаратов.

**Фосфомицин** (фосфономицин) также препятствует построению клеточных стенок, но действует не на уровне сборки муреиновых комплексов, а блокирует внутриклеточный синтез УДФ-ацетилмурамовой кислоты. В настоящее время производится как синтетический аналог природного вещества, используется как бактерицидный антибиотик широкого спектра действия.

Особую группу составляют **антибиотики, действующие на цитоплазматическую мембрану**. В нее входят смеси веществ или отдельные вещества пептидной природы, продуцируемые природно представителями рода *Bacillus* (**полимиксины** и **граммицидины**) и выделяемые несколькими видами стрептомицетов **полиены** (нистатин, амфотерицин В, леворин и др.). С 1997 г. запатентован и получил разрешение на применение антибиотик из *Streptomyces roseosporus* — **даптомицин** (кубицин). По своей химической структуре это первый антибиотик нового класса **липопептидов**.

Основной эффект действия антибиотиков этой группы — это изменение избирательной проницаемости биологических мембран путем взаимодействия как с липидными, так и с белковыми их компонентами. В силу особенностей строения клеточной стенки грамотрицательные бактерии более чувствительны к этим препаратам, что позволяет использовать такие антибиотики как компоненты селективных и селективных сред для выделения грамположительных бактерий (щелочно-полимиксиновая среда для выделения фекальных энтерококков).

В антибактериальной терапии все эти вещества находят ограниченное применение, в основном как наружные средства, поскольку их химиотерапевтический индекс далек от идеального. Но при лечении микозов и протозоозов, когда выбор лекарственных средств ограничен, их используют по специальным схемам с учетом высокого уровня токсичности для пациента.

Наиболее обширную группу антибиотиков составляют **ингибиторы биосинтеза белка** на прокариотических рибосомах. Основными в этой группе являются **аминогликозиды**, по химической природе представляющие собой аминосахара, соединенные с аминциклическим кольцом. Эти вещества способны избирательно связываться с определенными белками 30S-субъединиц рибосом, нарушая

либо процесс образования пептидных связей, либо присоединение аминоацил-тРНК к рибосомам. С момента открытия первого аминогликозидного антибиотика **стрептомицина** в 1944 г. в практику поэтапно входили и используются до сих пор препараты трех поколений. К первому поколению относятся, помимо стрептомицина, **канамицин**, **неомицин** и **мономицин**, ко второму — **гентамицин**, **тобрамицин**, **нетилмицин**, к третьему — **амикацин**, **тобрамицин**, **сизомицин**, **изепамицин**. В настоящее время распространенными препаратами для лечения многих вызываемых и грамположительными, и грамотрицательными бактериями болезней являются аминогликозиды второго поколения, амикацин используется пока как антибиотик резерва.

Сходная ситуация складывается и с **тетрациклинами**. Природно синтезируемые стрептомицетами ингибиторы биосинтеза белка — **тетрациклин**, **окситетрациклин**, **хлортетрациклин** (биомицин) — использовались как антибиотики широкого спектра действия, но постепенно, в силу распространения у бактерий различных групп устойчивости к ним, уступают место полусинтетическим тетрациклинам второго поколения (**доксициклин**, **миноциклин**, **метациклин**). В настоящее время второе поколение тетрациклинов начинает сменяться третьим: в середине 2010-го г. в практику вошел **тигециклин** — первый полусинтетический глицилциклин.

Тетрациклины, так же как и аминогликозиды, связываются с белками 30S-субъединиц рибосом, нарушая при этом взаимодействие аминноацил-тРНК с акцепторными и донорными сайтами рибосом. Тигециклин присоединяется к участку связывания на рибосоме в 5 раз эффективнее тетрациклина, а также взаимодействует с особым спиральным регионом (H34) А-участка рибосомы, что обеспечивает уникальный механизм действия препарата и его способность преодолевать большинство механизмов микробной резистентности к тетрациклинам, в частности «защиту рибосом» и эффлюкс.

Природный антибиотик **хлорамфеникол** и его синтетический аналог левомецетин, имея отличную от тетрациклинов и аминогликозидов химическую структуру, взаимодействует с белками 50S-субъединиц прокариотических рибосом, в конечном счете подавляя активность пептидилтрансферазы.

Близким по эффекту действия к хлорамфениколу оказался антибиотик другого химического строения (он относится к группе линкозамидов) — **линкомицин**. Он и его хлорпроизводное — **клиндамицин** — вызывают отсоединение от рибосомы пептидил-тРНК-комплекса, содержащего два, три или четыре аминокислотных остатка.

Практически к таким же результатам приводит действие антибиотиков другой группы — макролидов. Входящие в нее природно синтезируемые стрептомицетами разных видов **эритромицин**, **джозамицин**, **спирамицин**, **телитромицин** имеют сложное химическое строение и достаточный для широкого применения спектр активности против грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе и кокков, устойчивых к  $\beta$ -лактамам. Развитие устойчивости к эритромицину стимулировало поиск макролидов нового поколения, из которых пока наиболее известны **азитромицин** и **кларитромицин**.

**Стрептограмин**ы, подобно макролидам, связываются с сайтом пептидилтрансферазной активности, хотя имеют другое химическое строение. Из этой группы в Европе применяют препарат пристинамицин, представляющий собой смесь продуцируемых актиномицетами **хинупристина** и **далфопристина** в соотношении 30 : 70 и назначаемый при инфекциях, вызванных устойчивыми к другим антибиотикам формами стафилококков, стрептококков и энтерококков.

**Антибиотиками, подавляющими синтез нуклеиновых кислот**, являются продуцируемые нокардиями рифампины и их полусинтетические производные, среди которых наибольшее применение нашел **рифампицин**. Его мишень – РНК-полимераза прокариотических клеток. Изначально создавался как противотуберкулезный препарат, но в настоящее время используется как антибиотик широкого спектра действия.

В арсенале современной химиотерапии, помимо антибиотиков, имеются также **антимикробные средства небиологического происхождения**. К таковым изначально относили лекарства на основе солей тяжелых металлов, использовавшиеся с конца XIX в. как препараты для наружного применения (мази, растворы для полоскания). Основные среди них – **мышьяковистые препараты** (новарсенол, миарсенол, аминарсон и др.), **препараты висмута** (основной нитрат висмута, основной салицилат висмута, ксероформ – трибромфенолат висмута, бийохинол – 8% взвесь иодвисмутата хинина в персиковом масле и др.), **препараты ртути** (салициловая ртуть, двуиодистая ртуть, цианистая ртуть, каломель – хлористая ртуть, ртутная серая мазь – смесь металлической ртути, серы и жиров и др.), **препараты сурьмы** (стибенил, стибозан, сурьмин, винносурьянокалиевая соль, фуадин, антиомалин, астибан и др.). Несмотря на высокую токсичность этих лекарств, их применяли (и применяют до сих пор) при болезнях с выраженными гнойными поражениями наружных покровов, вызванными спирохетами, риккетсиями, бактериями, а также лейшманиями и амебами.

С развитием в начале XX в. химического синтеза поиск чисто химических лекарств был продолжен. Пример в этом направлении показал основоположник химиотерапии П. Эрлих, синтезировавший в 1907 г. первый эффективный препарат против сифилиса – сальварсан. Химически сальварсан – это 4-4'-диокси-3-3'-диамидоарсенобензолхлоргидрат, т. е. фактически мышьяковистая соль, химиотерапевтический индекс которой имел значения, далекие от предложенных самим Эрлихом правил.

В эти же годы (в 1908 г.) австрийский химик Пауль Гельмо получил из каменного угля пара-аминобензолсульфамид, который первоначально использовался как вещество, улучшающее прочность красителей для тканей. В 1913 г. в лаборатории фирмы «Байер» обнаружили у приготавливаемого с добавкой сульфаниламида красителя способность убивать бактерии, что послужило основанием для проведения специальных исследований, закончившихся к 1932 г. патентом на лекарственное вещество стрептозон. В 1934 г. концерн «ИГФарбенидустри» начал новую эру в своей истории: кроме красок на рынке под этой торговой маркой появилось первое промышленно производимое химическое лекарство против инфекционных болезней – пронтозил, или красный стрептоцид. Клиническое

применение этого препарата быстро подтвердило его высокую эффективность, и руководитель работ по его испытаниям Герхард Домагк в 1939 г. был удостоен Нобелевской премии. В Пастеровском институте, изучая свойства протозола, установили, что бактерицидно действующим веществом является не краситель, а хлорид сульфаниламида, который и стал производиться под названием «белый стрептоцид» в других странах.

Механизм действия **сульфаниламидных препаратов** был выяснен во второй половине XX в. Оказалось, что в метаболизме бактерий биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований идет только по одному пути (у млекопитающих есть еще два отдельных пути – для пуринов и для пиримидинов) с обязательным участием тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК). В синтезе ТГФК у бактерий участвуют два фермента, активность которых может обратимо блокироваться специфическими препаратами: это дигидроптероатсинтаза и дигидрофолатредуктаза. Сульфаниламиды структурно близки к пара-аминбензойной кислоте, поэтому могут связываться с первым из этих ферментов, лишая его активности. Второй фермент подавляется **триметопримом** – антимикробным препаратом, который по своему химическому строению относится к диаминопиримидинам, но, тем не менее, в медицинском аспекте всегда рассматривается в связи с сульфаниламидными препаратами.

Это обусловлено тем, что за несколько десятилетий широкого применения различных сульфаниламидов появилось множество устойчивых к этим препаратам бактерий. С целью усилить снижающуюся эффективность препаратов этой группы в 60-х гг. XX в. и был предложен триметоприм. Это привело к тому, что в настоящее время чистые сульфаниламиды практически не используются, их заменили комбинированные препараты, среди которых наиболее широко применяемым является Ко-тримоксазол (он же бисептол, бактрим и еще ряд названий в зависимости от фирмы-производителя) – смесь сульфометоксазола и триметоприма.

Еще одной группой химиопрепаратов, действующих на метаболизм нуклеиновых кислот, являются **хинолоны** и их **фторированные производные** (фторхинолоны). Одним из первых препаратов этой группы была **налидиксовая кислота**, подавляющая активность ДНК-гиразы – одного из ферментов, участвующих в процессе репликации ДНК. В ходе улучшения эффективности и расширения ее спектра действия появилось уже четыре поколения препаратов этой группы. Среди них **оксолиновая кислота, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин** и еще более десятка веществ. В совокупности спектр действия препаратов этой группы охватывает практически всех бактериальных возбудителей инфекционных болезней за исключением трепонем, что делает их наиболее перспективными в современной медицине.

В какой-то мере широкое внедрение хинолонов привело к существенному сокращению применения **нитрофуранов**, которые также обладают очень широким спектром действия, причем эффект этих препаратов показан не только на бактериях, но и на патогенных для человека и животных представителях типа Простейшие. Исторически сложилось так, что однозначного мнения о механизмах дей-

ствия препаратов этой группы на молекулярном уровне нет до сих пор, хотя они были введены в практику вторыми после сульфаниламидов — еще в 1940-х гг. Несмотря на это, входящие в эту группу **фурацилин**, **фуразолидон**, **нифуроксозид**, **фурадонин** и **фуразидин** используются до сих пор при инфекциях мочеполовой системы, кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями или амебами, лямблиозах и трихомонадозах.

Еще одной группой антимикробных препаратов являются **нитроимидазолы** (метронидазол, тернидазол, секнидазол и др.) Эти ДНК-тропные соединения с бактерицидным и протистоцидным типом действия обладают избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы, способные восстанавливать нитрогруппу (нитроредуктазы). Они, в отличие от большинства других антимикробных агентов, проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями. В результате действия нитроредуктаз из нитроимидазолов в клетке образуются активные метаболиты, которые оказывают бактерицидное и протистоцидное действие. Мишень этих метаболитов — ДНК- и РНК-клетки и клеточные белки. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК. Фактически это ограничивает спектр действия тем кругом микроорганизмов, которые имеют высокоактивные нитроредуктазы.

В дополнение к уже рассмотренным выше природным или полусинтетическим ингибиторам биосинтеза белка синтетическими препаратами с подобной активностью являются **оксазолидиноны**, из которых в клиническую практику пока допущен только **линезолид**. Эти вещества блокируют объединение субъединиц рибосом, т. е. действуют не на стадии элонгации, а на стадии инициации трансляции, хотя место их присоединения к 50S-субъединице прокариотических рибосом то же, что у линкомицина или хлорамфеникола — центр действия пептидилтрансферазы. Введение линезолида в практику было вызвано распространением метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинрезистентных энтерококков (VRE), против которых линезолид проявляет высокую эффективность.

Заканчивая разговор о химиотерапевтических средствах, хочется обратить внимание на особенности развития фармацевтики. Несмотря на более чем столетний поиск универсального лекарства, которое бы лечило от всех инфекционных болезней, найти его среди природных соединений или синтезировать лабораторно так и не удастся. Причем если в конце XIX — начале XX в. этот поиск базировался на чисто эмпирической оценке влияния токсических веществ на конкретных возбудителей, то в конце XX — начале XXI в. он осуществляется на основе понимания особенностей метаболизма бактерий и функционирования их клеток на молекулярном уровне. Однако препарат, который бы приближался по своим лечебным свойствам к панацее, так и остается недостижимой мечтой. Более того, количество предлагаемых для лечения веществ возрастает пропорционально накоплению все новых и новых сведений о самих возбудителях, их факторах патогенно-

сти и системах секреции этих факторов бактериальными клетками. В силу этого рынок лекарственных средств в современном мире растет огромными темпами, создавая проблемы для практикующих медиков и большинства людей, занимающихся самолечением. Создающаяся ситуация становится настолько тревожной, что в СМИ индустриально развитых стран постоянно ведутся дискуссии, верен ли путь, избранный человечеством в этой отрасли? Не является ли обилие лекарств результатом специально спланированной кампанией стремящихся к увеличению своих доходов фармацевтических концернов-гигантов?

Как бы то ни было, но для специалистов в области инфекционных болезней неоспоримым остается тот факт, что среди патогенных микроорганизмов и бактерий в особенности имеет место процесс распространения устойчивых к современным химиотерапевтическим средствам вариантов. Особенно ярко это проявляется на примере антибиотиков, устойчивость к которым начала нарастать еще в конце 50-х гг. XX в. При этом чем более широкое применение получал тот или иной антибиотик, тем быстрее росло количество резистентных к нему штаммов бактерий, выделяемых от пациентов. Это и становилось основной причиной модификаций уже существующих лекарственных препаратов и поиска новых.

**Проблема лекарственной резистентности** к концу XX в. стала настолько актуальной, что в основные требования, предъявляемые к претендующим на роль лекарственных препаратов химическим веществам, был введен пункт следующего содержания: вещество должно обеспечивать как можно более медленное накопление устойчивых к нему возбудителей.

Проводимые во второй половине XX в. исследования показали, что основной причиной столь быстрого распространения лекарственно-устойчивых форм бактерий стало мощное давление отбора, созданное современной медициной и ветеринарией. Попадающие под действие лекарственных препаратов редкие мутантные варианты получили явное селективное преимущество перед чувствительными формами и, массово размножаясь в организмах подвергавшихся лечению пациентов, заменяли чувствительные штаммы. Присущая бактериям способность горизонтального переноса генетической информации сыграла в этом процессе основополагающую роль. В ходе естественных процессов конъюгации, трансформации и трансдукции обеспечивающие устойчивость гены передаются изначально чувствительным бактериям, давая тем самым начало новым популяциям устойчивых. При этом следует учитывать, что в плане обмена генетической информацией у бактерий практически нет барьеров — перенос генов в той или иной степени возможен между практически всеми проکاریотами.

Переносу генетической информации способствует наличие у многих видов бактерий внехромосомных генетических элементов — плазмид. На этих небольших по размерам кольцевых молекулах могут располагаться практически любые гены, в том числе и гены лекарственной устойчивости. Обнаружение таких генетических элементов в конце 50-х гг. XX в. у резистентных к антибиотикам клинических штаммов узаконило в классификации плазмид бактерий существование отдельной группы R-плазмид (от англ. resistance — устойчивость), т. е. плазмид антибиотикорезистентности.

При анализе R-плазмид патогенных бактерий быстро выяснилось, что именно они ответственны за появление наиболее опасных с медицинской точки зрения полирезистентных (т. е. устойчивых сразу к нескольким антибиотикам) штаммов. На одной и той же плазмиде может находиться от одного до девяти генов, продукты которых защищают от антибиотиков различного строения и механизма действия.

Изучение структуры генов, придающих бактериям устойчивость к антибиотикам, показало, что они, как правило, фланкированы последовательностями ДНК, способствующими легкому и быстрому переносу таких генов из одних молекул ДНК в другие (так называемыми IS-элементами), т. е. представляют собой транспозоноподобные мобильные генетические элементы. Это объяснило, во-первых, существование множества различающихся по набору генов R-плазмид, которые были обнаружены у различных видов как патогенных, так и не патогенных бактерий, а во-вторых, возможное происхождение таких генов.

Вероятнее всего, такие гены первоначально возникали и сохранялись в процессе эволюции у бактерий, попадавших под действие антибиотиков в естественных условиях, т. е. у обитателей почв, где конкуренция бактерий с грибами и мицелиальными бактериями (актиномицетами) является обычным делом. В результате процессов горизонтального переноса генетической информации между почвенными бактериями и обитателями кишечника человека и животных такие гены попадали и в патогенные бактерии. Но обитающим во внутренней среде хозяина патогенам эти гены были не нужны и не сохранялись у них в ряде поколений, пока человек не научился применять антибиотики в качестве лекарственных веществ.

Такое понимание возникновения антибиотикорезистентности сложилось на основе анализа последовательностей генов антибиотикорезистентности и сравнительного анализа структуры и генного состава R-плазмид, выделяемых из клеток патогенов, сапротрофных бактерий, обитающих в почвах, и сапротрофов, заселяющих кишечник животных и человека.

Осознание причин и принципов распространения устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам привело к разработке концепции такого применения антибиотиков, которое бы препятствовало распространению устойчивости бактерий к антибактериальным веществам. Одно из положений этой концепции — ограничение применения антибиотиков медицинского назначения в ветеринарии и защите растений, что должно уменьшать давление отбора. Положено для медицинского применения разрабатывать и использовать свои антибактериальные препараты. Кроме того, лечение антибиотиками следует осуществлять и корректировать в ходе терапии по результатам определения антибиотикоустойчивости конкретных штаммов, выделенных от пациентов. Реализовывать на практике такую концепцию по ряду объективных причин полностью не удастся, но к ее максимально возможному выполнению следует стремиться.

Своеобразным подтверждением описанного выше пути происхождения и распространения устойчивости к антибиотикам является и **разнообразие механизмов, лежащих в основе антибиотикорезистентности**. По мере выяснения причин устойчивости конкретных бактерий к конкретному антимикробному препарату нака-

пливались сведения, обобщение которых показало, что бактерии используют три основные стратегии:

- 1) ограничение или полное предотвращение доступа антибиотика к мишени, на которую он должен действовать;
- 2) изменение мишени таким образом, чтобы связывание антибиотика с ней не происходило вовсе или не мешало выполнению функции мишени;
- 3) изменение молекул антибиотика путем воздействия на них ферментов, приводящее к потере его антибиотических свойств.

В качестве примеров реализации указанных стратегий можно приводить следующие. Устойчивость к  $\beta$ -лактамам некоторых грамотрицательных бактерий появляется вследствие изменения белков-поринов наружной мембраны, что не позволяет антибиотику попасть в периплазматическое пространство, где располагаются его мишени — ферменты синтеза муреинового каркаса (они же пенициллинсвязывающие белки, сокращенно ПБС), т. е. фактически реализуется первая стратегия.

В то же время многие грамположительные бактерии приобретают устойчивость к  $\beta$ -лактамам за счет синтеза специальных ферментов —  $\beta$ -лактамаз, разрушающих основную часть пенициллинов, карбапенемов и цефалоспоринов —  $\beta$ -лактамное кольцо, без которой антибиотик не способен выполнять свою функцию. Так реализуется третья стратегия. Следует отметить, что именно этот вариант устойчивости получил в свое время наибольшее распространение в первые годы широкого применения пенициллинов. Именно тогда, в 50–60-х гг. XX в. были открыты  $\beta$ -лактамазы грамположительных и грамотрицательных бактерий, выяснено, что кодирующие их гены имеют как хромосомную, так и плазмидную локализацию, и что  $\beta$ -лактамазы очень разнообразны. Фактически все химические модификации пенициллина, введение в практику сначала цефалоспоринов и их модификаций, а затем и карбопенемов, создание комбинированных препаратов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз клавулановой кислотой и сульбактамом производились для того, чтобы обходить этот механизм устойчивости.

Однако чем изощренней становились фармацевты, тем больше появлялось устойчивых к  $\beta$ -лактамам форм, среди которых стали лидировать бактерии, реализующие вторую стратегию. В частности, появившиеся в конце 80-х гг. XX в. метициллинрезистентные штаммы стафилококков создали для медиков настолько большую проблему в плане внутрибольничных инфекций, что получили свое собственное обозначение MRSA (от англ. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Их резистентность оказалось обусловленной изменением структуры пенициллинсвязывающих белков.

Еще один пример реализации бактериями второй стратегии демонстрируют фекальные стрептококки, ныне относимые к роду *Enterococcus*. Когда для борьбы с MRSA как возбудителями внутрибольничных инфекций стали широко применять ванкомицин, связывающийся с двумя последними аминокислотными остатками пептидных мостиков в структуре муреина, появились резистентные к ванкомицину энтерококки, получившие обозначение VRE (от англ. vancomycin-resistant *Enterococcus*). Изучение причин их резистентности к ванкомицину показало, что у этих бактерий исчезла мишень ванкомицина — в пептидных мостиках пепти-

догликана последний аминокислотный остаток D-аланина заменен на D-лактат. Выяснилось также, что гены, кодирующие осуществляющие такую замену белки, у энтерококков расположены на плазмиде, и это породило серьезные опасения у медиков. Если сами энтерококки являются условно-патогенными микроорганизмами и могут вызвать заболевание только у лиц с сильно ослабленным иммунитетом, то возможная передача обуславливающих ванкомицинрезистентность генов от энтерококков к высокопатогенным стафилококкам или стрептококкам может привести к появлению крайне опасных штаммов.

С учетом такой возможности в ряде клиник США специально осуществлялся мониторинг антибиотикорезистентности стафилококков у пациентов, получавших ванкомицинтерапию длительное время. К 2013 г. были обнаружены и изучены промежуточные по устойчивости к ванкомицину *Staphylococcus aureus*, получившие название VISA (от англ. vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*). Для таких штаммов характерна более высокая минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина, но по уровню резистентности они не достигали значений, характерных для VRE. Обнаружить у таких штаммов гены ванкомицинрезистентности, характерные для VRE, или наличие D-лактата в пептидных мостиках муреина также не удалось. Причиной повышения резистентности таких стафилококков считают зафиксированное у них увеличение плотности пептидогликановых слоев, что предположительно затрудняет доступ ванкомицина к мишени, т. е. фактически эти варианты золотистого стафилококка возникли как результат реализации первой стратегии, а не как результат распространения генов, обеспечивающих защиту согласно второй стратегии.

Поскольку в последние годы для борьбы с MRSA и VRE все чаще стал применяться липопетидный антибиотик даптомицин, прогнозируется, что даптомицинрезистентные штаммы будут отбираться из штаммов VISA, пептидогликановые слои которых смогут ограничивать доступ даптомицина к цитоплазматической мембране, являющейся мишенью для этого антибиотика.

Еще один механизм, входящий в первую стратегию, реализуется как защита против нарушающих синтез нуклеиновых кислот хинолоновых препаратов и блокирующих синтез белка антибиотиков группы тетрациклинов. Мишени для этих веществ находятся внутри бактериальной клетки, и для достижения эффекта их концентрация в цитоплазме должна быть достаточно высокой. У ряда микроорганизмов защита от хинолонов и тетрациклинов основана на активации специальных белков, за счет которых осуществляется быстрое связывание и энергозатратное (против градиента концентрации) выведение этих веществ из клетки. Такого рода тетрациклиностойчивость связана с локализованными на R-плазмидах генами и имеет поэтому наиболее широкое распространение.

В то же время у бактерий может возникать устойчивость к тетрациклинам и другим блокирующим синтез белков антибиотикам за счет изменения конкретных рибосомальных белков (реализация второй стратегии). Естественно, что этот вариант появления резистентности встречается гораздо реже и гораздо хуже распространяется за счет горизонтального переноса генетической информации, поскольку является результатом мутаций хромосомных генов. Напротив, устой-

чивость к блокирующим синтез белков препаратам, основанная на химической модификации антибиотиков с помощью ферментов, легко передается в ходе естественных половых процессов у бактерий, и определяющие ее гены локализуются на плазмидах. В частности, резистентность к хлорамфениколу многих видов бактерий связана с наличием хлорамфениколацетилтрансферазы, а резистентность к канамицину и неомицину — с наличием неомицинофосфотрансферазы, т. е. в этом случае преобладающей стратегией в защите от антибиотиков является третья стратегия.

Существенно, что у различных видов бактерий устойчивость к одному и тому же антибиотику может базироваться на различных стратегиях, и в то же время у одного вида бактерий может проявляться сразу несколько механизмов устойчивости к одному антибиотику. С другой стороны, при полирезистентности (устойчивости к антибиотикам различного механизма действия) у одних и тех же бактерий могут реализовываться все три стратегии одновременно.

Все это создает определенные трудности в современной химиотерапии инфекционных болезней, поэтому в ходе второй половины XX в. продолжалось совершенствование других способов лечения, основанных на применении антигенов, антител и иммуномодуляторов (препаратов, способных корректировать активность клеток иммунной системы). В современной медицинской литературе все это называют **иммунотерапией**.

Понимание того, что решающее значение в полном освобождении внутренней среды организма от инфекционного начала имеет иммунная система, определило современную стратегию терапии: в ходе лечения надо не только препятствовать размножению патогена, но и способствовать действию защитных сил организма. Добиваться этого можно либо применяя уже готовые антитела, специфичные к данному возбудителю или его токсинам, либо искусственно повышая уровень иммунного ответа.

В первом случае лекарственные препараты представляют собой суспензии антител, полученные из крови животных или людей. По сути своей такая терапия достаточно близка к химиотерапии: для борьбы с патогеном во внутреннюю среду организма вводятся молекулы чужеродного происхождения, однако антитела, в отличие от химиопрепаратов, не могут самостоятельно оказывать губительное действие на микроорганизмы. Взаимодействие антител с патогенами лишь способствует их уничтожению защитными факторами организма, такими, например, как комплемент или фагоцитоз. Существенно также, что антитела определенной специфичности связываются не с микробными клетками, а с продуцируемыми ими токсинами, лишая их во многих случаях токсичности и способствуя более быстрому их разрушению фагоцитирующими клетками. Поскольку суспензии антител получают преимущественно из крови иммунизированных животных или людей, такие препараты традиционно называют сыворотками, а лечение с помощью сывороток — **серотерапией** (от лат. *serum* — сыворотка).

Лечебные сыворотки делят на антимикробные и антитоксические в зависимости от преобладания в них соответствующих антител. Вводятся сыворотки преимущественно внутримышечно, реже подкожно или внутривенно. Как правило,

серотерапию сочетают с антибиотикотерапией, и по ряду инфекционных заболеваний, в ходе которых основное поражение организма связано с действием токсинов (дифтерия, столбняк, ботулизм, анаэробная газовая инфекция) такое сочетание принято как преимущественное.

Большинство препаратов для серотерапии представляют собой сыворотки направленного действия, т. е. содержащие антитела против конкретных возбудителей или их токсинов. Но при ряде инфекционных заболеваний (например, гепатитах) возможно применение глобулиновой фракции плазмы крови людей, которая называется гамма-глобулином. Этот препарат получают из донорской крови или плацентарной крови здоровых женщин, и он содержит антитела против целого ряда инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. Чаще всего гамма-глобулин назначают для лечения детей с ослабленным иммунным статусом при коклюше, скарлатине, хронических воспалениях дыхательной системы и ряде других заболеваний.

Недостатком серотерапии является возможность развития у пациентов сывороточной болезни по схеме гиперчувствительности типа III или же проявления гиперчувствительности типа I в форме анафилаксии.

Суть **вакцинотерапии** (лечения с помощью специальных вакцин) заключается во введении в организм болеющего человека суспензии антигенов, характерных для возбудителя, вызвавшего данный инфекционный процесс. Конечная цель таких воздействий – ускорить развитие иммунных ответов и повысить их уровень. Чаще всего вакцинотерапию применяют при переходе болезней в хроническую форму, что в большинстве случаев оказывается следствием недостаточной для излечения реакции иммунной системы пациента. Вакцины для терапии, как правило, отличаются от профилактических и изготавливаются специально либо промышленно, либо в лабораториях лечебных учреждений. В последнем случае вакцину готовят из бактерий, выделенных непосредственно из организма конкретного пациента, и такие вакцины называют **аутовакцинами**.

В последние два десятилетия делаются попытки создания эффективных препаратов для лечения инфекционных болезней на основе **иммуномодуляторов**. Так называют все препараты, способные воздействовать на клетки и органы иммунной системы. Иммуномодуляторы делят на экзо- и эндогенные по происхождению и на иммунодепрессанты и иммуностимуляторы по конечному эффекту действия. В терапии инфекционных заболеваний приоритет отдается иммуностимуляторам, которые должны повышать уровень иммунных ответов в ходе инфекционных процессов различной этиологии.

В качестве экзогенных иммуномодуляторов опробованы вещества или смеси веществ природного происхождения, получаемые из микроорганизмов или растений. К таковым относятся продигиозан (липополисахарид *Bacterium prodigiosum*), сальмозан (липолисахаридный компонент О-антигена сальмонелл), липополисахариды других энтеробактерий, а из растительных препаратов – экстракты эхинацеи. Используются также и синтетические препараты (дибазол, левамизол, диуцифон и др.), которые способны оказывать стимулирующее действие на иммунокомпетентные клетки различных групп.

К эндогенным иммуностимуляторам относят интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), а также препараты, получаемые из вилочковой железы животных и содержащие ряд гормонов тимуса.

Следует отметить, что эффективность действия даже допущенных к практическому использованию иммуномодуляторов существенно варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, что ограничивает их широкое применение в терапии инфекционных заболеваний. Чаще всего к ним приходится прибегать в случаях лечения людей с резко ослабленным иммунным статусом, когда традиционные средства терапии не имеют положительного эффекта.

Еще одним ограниченно применяемым терапевтическим подходом является так называемая **фаготерапия**. В ее основе лежит идея использования для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний их естественных врагов — вирусов бактерий (бактериофагов). Эту идею еще в 1917 г. высказал первооткрыватель данной группы вирусов Феликс Д'Эрель, канадский бактериолог, который нашел реальное объяснение описанному в 1898 г. российским ученым Н. Ф. Гамалеем явлению — спонтанному, как тогда считалось, лизису бактериальных культур. Причем уже в 20–40-е гг. XX в. некоторыми медиками делались попытки воплотить эту идею на практике, но затем, с появлением эффективно действующих сульфаниламидных препаратов и несколько позже антибиотиков, интерес к лечению с помощью бактериофагов существенно угас. Однако по мере распространения клинически значимых штаммов бактерий с множественной антибиотикорезистентностью в поисках средств борьбы с ними медицинские микробиологи вновь обратили свое внимание на бактериофаги.

Зафиксированные медиками в последние годы успехи в ограничении вызванных полирезистентными возбудителями тяжелых септических состояний, гнойных поражений ожоговых и постхирургических ран, ряда кишечных инфекций при применении фаговых препаратов дают основания для возвращения к этому варианту терапии. Однако в настоящее время в сравнении с первой половиной XX в. благодаря гораздо более глубоким представлениям о биологии вирусов и патогенных бактерий подходы в разработке препаратов носят несколько иной характер.

Еще на заре фаготерапии, в первой половине XX в., медиками был отмечен главный недостаток клинического применения бактериофагов: в сравнении с химиотерапевтическими средствами препараты на основе вирусов бактерий обладали гораздо более узким спектром действия. Лабораторные исследования взаимодействия выделенных от пациентов штаммов возбудителей с используемыми в качестве лекарства вирусными штаммами достаточно быстро подтвердили, что бактериофаги в большинстве случаев обладают не видовой, а штаммовой специфичностью, что существенно ограничило интерес к данной группе лекарств.

Как это ни парадоксально, прогресс в молекулярной биологии вирусов и бактерий не только не прибавил оптимизма сторонникам фаготерапии, но даже усугубил пессимистическое отношение медиков к этому варианту лечения. Сведения о механизмах адсорбции фаговых частиц и высокой степени ее специфичности, о наличии у бактерий естественной защиты от чужеродных ДНК (систем рестрикции-модификации), о возможности возникновения приводящих к фагоустойчивости мутаций не только объяснили причины узкого спектра

действия фаговых препаратов, но и обоснованно подтвердили опасения скептиков. В значительной мере именно этим можно объяснять исчезновение фаговых препаратов из списка производимых лекарственных средств практически всех ведущих фармацевтических компаний. В последней четверти XX в. препараты этой группы производились только в СССР и ПНР, а в постсоветские времена — в России, Грузии и Польше.

В целях преодоления узкого спектра действия все производимые препараты изготавливались из смесей нескольких штаммов бактериофагов. В ряде случаев это отражалось непосредственно в названии препарата. В качестве примеров можно привести препараты российского производства, такие как бактериофаг дизентерийный поливалентный (смесь бактериофагов, специфичных к *Shigella sonnei*, *Sh. flexneri*, *Sh. dysenteriae* серотипов 1, 2, 3, 4, 6), фиобактериофаг комплексный (включает штаммы бактериофагов, поражающих *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, энтеропатогенные варианты *E. coli*, *K. oxytoca*).

К сожалению, даже у таких препаратов сохраняется основной недостаток фаготерапевтических средств: показывая высокую эффективность в одних случаях, они могут оказываться бесполезными в других. В основе потери эффективности могут лежать разные причины, связанные как с разнообразием и мутационной изменчивостью бактерий, так и с иммунными ответами пациентов непосредственно на фаговые белки.

Разработчики и производители фаговых лекарственных средств в большинстве своем базируются на поиске новых, более эффективных в медицинском аспекте, вирусных штаммов и модификации за счет этого состава комплексных препаратов. Однако этот подход в целом имеет существенные недостатки. Во-первых, по сути своей процесс модификации препаратов на такой основе фактически бесконечен, поскольку представляет собой гонку за постоянно происходящей изменчивостью клинических штаммов бактерий, которая, как известно, стимулируется давлением отбора, возникающим при широком применении конкретных препаратов. Говоря другими словами, чем чаще и шире будет применяться препарат, тем больше будет вероятность отбора и скорость распространения резистентных к нему форм. Во-вторых, согласно основным требованиям к медицинским препаратам, в ходе их производства, которое начинается только после проведения клинических испытаний и выдачи соответствующих разрешений, не допускается изменение состава препарата. Поэтому своевременная с точки зрения повышения эффективности модификация препаратов будет явно не успевать за потребностями медицины из-за длительности необходимых для получения разрешения испытаний.

Поэтому в настоящее время намечается и уже частично реализуется в ряде стран иная стратегия в разработке лекарств на основе вирусов бактерий. В основе данной стратегии должно лежать изменение уже известных бактериофагов генно-инженерным способом. Несколько путей реализации этого направления в развитии современной фармацевтики обсуждаются и пробуются.

Один из них заключается в создании рекомбинантных вирусов, несущих в своем геноме несколько генов, обеспечивающих разные механизмы гибели инфицированной клетки. Предположительно, это уменьшит вероятность появления рези-

стентных к бактериофагам форм бактерий, поскольку вероятность возникновения мутантов, одновременно устойчивых к разным цидным механизмам, крайне мала. При этом цидные механизмы должны реализовываться только на последних этапах литического цикла, дабы сохранить одно из основных преимуществ фаговых препаратов: их можно применять в небольших дозах, так как в ходе терапии их количество будет прогрессивно увеличиваться за счет репродукции в клетках патогена до полного его исчезновения.

Этого преимущества будут лишены препараты, которые планируется создавать при втором подходе. В этом случае предполагается использовать не живые репродуцирующиеся фаги, а так называемые фаговые фантомы. Речь идет об упаковке в фаговые капсиды специфических последовательностей ДНК, экспрессия которых в бактериальной клетке приведет ее к неминуемой гибели. Преимуществом таких препаратов перед антибиотиками должна быть высокая избирательность их действия, а значит, отсутствие обычного при массивной антибиотикотерапии дисбактериоза.

Третий путь реализации генно-инженерной стратегии видят в создании рекомбинантных вирусов с расширенным кругом хозяев, которые могли бы успешно заменить применяющиеся сейчас смеси различных бактериофагов. Хотя теоретически такой путь возможен, для его воплощения необходимы более детальные сведения о сорбции и репродукции различных фагов и о роли бактериальных генов в этих процессах.

Очевидно, что пока описанные выше генно-инженерные подходы еще не реализованы, медикам приходится при необходимости использовать уже существующие комплексные фаговые препараты в сочетании с другими методами терапии инфекционных заболеваний.

## 4. БАКТЕРИИ – ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

---

Бактериальные патогены человека представляют собой крайне разнообразную группу живых существ, описание которой сопряжено с определенными трудностями. Попытки классифицировать их делались неоднократно, и в медицинской литературе первоначально преобладал практический подход. Возбудителей пытались группировать исходя из их способности поражать те или иные органы и системы, классифицируя фактически не столько самих возбудителей, сколько вызываемые ими заболевания. Например, бактерии, выделяемые из организма больных с поражениями желудочно-кишечного тракта, объединяли в группу энтеробактерий, т. е. кишечных бактерий. Однако уже на ранних этапах изучения патогенов обнаруживались существенные различия в их морфологических и физиолого-биохимических свойствах, которые указывали на условность такой классификации. Становилось понятным, что в систематике патогенных бактерий опираться только на наличие у них специфических болезнетворных свойств невозможно, и по мере накопления сведений о бактериях в целом медицинский аспект терял ранг доминирующего. Выяснилось, что для большинства видов возбудителей имеются неспособные вызвать заболевание родственные сапротрофные виды и что, скорее всего, в ходе совместной эволюции бактерий и высших млекопитающих образование новых паразитических видов происходило неоднократно. Факторы патогенности и вирулентности, обеспечивающие бактериям способность преодолевать защитные барьеры высших организмов, по всей вероятности, возникали как результат редких спонтанных мутаций у отдельных представителей микромира, что определяло появление первых видов возбудителей инфекционных заболеваний. Такие виды получали определенные се-

лективные преимущества, и их существование закреплялось в ходе естественного отбора. Но затем, судя по разнообразию ныне живущих видов болезнетворных бактерий, существенную роль в возникновении этого многообразия должен был сыграть присущий бактериям горизонтальный перенос генетической информации, в ходе которого изначально сапротрофные виды превращались в паразитические. Подтверждением этой гипотезы служат сведения о сходстве генетических детерминант патогенности и вирулентности у бактерий, принадлежащих к далеко отстоящим в эволюционном отношении группам, транспозоноподобная структура таких детерминант и не вызывающая в настоящее время сомнений способность бактерий обмениваться генетической информацией не только внутри своих филогенетических групп, но и между группами.

Исходя из этого современный подход к классификации видов патогенов заключается в определении их принадлежности к конкретным филогенетическим группам с учетом тех особенностей, которые придают им способность к паразитическому существованию.

Следует отметить, что вопросы систематики болезнетворных микроорганизмов не являются чисто теоретическими и далекими от медицинской практики. Накопленный в медицине более чем столетний опыт борьбы с болезнетворными бактериями лучше всего используется именно на основе обобщенных сведений о конкретных группах патогенов, поскольку разрабатываемые против конкретных представителей меры профилактики и терапии в большинстве случаев оказываются эффективными для всех видов патогенов, входящих в данную группу, т. е. идентификация возбудителя (а фактически определение его принадлежности к определенной группе) позволяет в итоге правильно и своевременно применять, а при необходимости разрабатывать или модифицировать практические методы защиты от него.

С этой точки зрения диагностика инфекционных болезней базируется не столько на анализе собственно симптомов заболевания, сколько на выявлении возбудителя и как можно более точном определении его систематического положения. В свою очередь, совершенствование методов идентификации возбудителей, направленное на сокращение времени постановки диагноза и повышение уровня его безошибочности, также основывается на сведениях, накапливаемых, казалось бы, в далекой от медицины систематике бактерий. Поэтому современная медицинская микробиология уделяет существенное внимание вопросам именно биологической классификации возбудителей инфекционных заболеваний.

Рассмотрение возбудителей инфекционных заболеваний человека вполне резонно начать с видов, входящих в обширную филогенетическую группу *Proteobacteria*. Эта группа включает в себя грамтрицательные бактерии, сходные по нуклеотидным последовательностям генов 16S рибосомальной РНК и рассматриваемые ныне как возможные предшественники пластид и митохондрий эукариотических организмов. С точки зрения фенотипической, а не филогенетической классификации протеобактерии входят в отдел *Gracilicutes*, объединяющий все грамтрицательные бактерии с выраженной клеточной стенкой, где патогены человека попадают в класс *Scotobacteria*.

Группа *Proteobacteria* делится на пять подгрупп, обозначенных буквами греческого алфавита, в четырех из них имеются патогенные для человека виды.

В подгруппе  $\alpha$ -*Proteobacteria* (*Alpha Proteobacteria*) эти виды входят в порядки *Rhizobiales* и *Rickettsiales*.

Все альфа-протеобактерии имеют небольшие по размерам клетки палочковидной формы и характеризуются выраженной способностью вступать в симбиотические взаимоотношения с эукариотическими организмами. Представители порядка *Rhizobiales* широко известны как симбионты различных видов растений, осуществляющие мутуалистический и паразитический симбиоз. Но, тем не менее, среди этих бактерий имеются и патогены человека, выделяемые в два отдельных семейства.

Семейство *Bartonellaceae* включает род *Bartonella*, ранее носивший название *Rochalimaea*. Все виды этого рода являются факультативными внутриклеточными паразитами, способными вызвать у человека разнообразные по симптоматике заболевания, но характеризующиеся сходным жизненным циклом при обитании внутри человеческого организма. Бартонеллы проникают в организм человека при укусах кровососущих членистоногих или через укусы и царапины, полученные при контакте с домашними животными, преимущественно кошками. Одно из заболеваний, относимых к бартонеллезам, имеет название, связанное именно с таким способом инфицирования – «болезнь кошачьих царапин» (от англ. cat-scratch disease). Первоначально возбудитель проникает в клетки эпителия кровеносных сосудов, но затем покидает их и проникает в эритроциты. Именно на этой стадии жизненного цикла происходит распространение возбудителя по всему организму и возникает возможность его эпидемического распространения.

В зависимости от конкретного вида бартонелл и состояния инфицированных людей бартонеллезы могут иметь различное проявление.

**Болезнь Карриона**, вызываемая *Bartonella bacilliformis*, встречается в Центральной и Южной Америке и протекает первоначально в острой фазе, для которой характерны лихорадка, гепато- и спленомегалия, лимфоаденопатия и гемолизис. Далее заболевание может переходить в хроническую форму, при которой на коже болеющих появляются разрастания ткани, окрашенные в темный цвет, из-за чего эту болезнь называют также *verruca Peruviana* или перуанская бородавка. Доказательства того, что перуанская бородавка является продолжением лихорадки Ороя (это название болезнь получила из-за того, что при строительстве железной дороги между перуанскими городами Лима и Ороя в 1870 г. умерло около 7000 рабочих) получил перуанский студент-медик Д. Каррион, который в 1885 г. ввел себе кровь из перуанской бородавки и зафиксировал у себя все симптомы указанной лихорадки. К сожалению, на 18-й день болезни он умер, после чего эта болезнь и получила название в его честь. Возбудитель этой болезни был открыт Альберто Бартоном в 1913 г. путем специального окрашивания клеток крови болеющих, что послужило основанием для теперешнего наименования рода этих бактерий.

Еще одна болезнь, известная под названием «**траншейная лихорадка**», привлекла внимание медиков в период Первой мировой войны как инфекция с тяжелым протеканием и значительным процентом летальных исходов, возникавшая среди военнослужащих в период их длительного пребывания в окопах. Первоначально возбудителя этой болезни относили к роду *Rickettsia* (вид *R. quintana*), а за-

тем на основании его способности размножаться на бесклеточном кровяном агаре (установлено в 1961 г.), что нехарактерно для риккетсий, он был переименован в *Rochalimaea quintana*. К настоящему времени показан высокий процент сходства нуклеотидных последовательностей этих бактерий с *Bartonella bacilliformis* и *Bartonella henselae*, что определило его нынешнее название и систематическое положение как *Bartonella quintana*. В конце XX в. эта болезнь снова обратила на себя внимание как одна из причин смерти людей с врожденными и приобретенными иммунодефицитами. У ВИЧ-инфицированных этот возбудитель вызывает длительную бактериемию или опухолеподобное разрастание кровеносных сосудов в коже, клинически отличающееся от бациллярного ангиоматоза, вызываемого у таких же пациентов с иммунодефицитами возбудителем «болезни кошачьих царапин» *Bartonella henselae*.

Собственно же «болезнь кошачьих царапин» у людей с нормальным иммунным статусом первоначально выражается в появлении через 3–5 дней на месте царапины или укуса небольшого уплотнения. Но через 1–2 недели, за которые возбудитель по лимфатическим сосудам проникает в ближайшие лимфоузлы, в них наблюдается гнойного характера гранулематоз.

Кроме этих трех видов бартонелл медицинское значение имеют еще несколько видов. *B. alsatica*, *B. elizabethae*, *B. koehlerae*, *B. vinsonii* вызывают у человека эндо- и миокардиты, *B. rochalimae* – бактериемию с выраженной лихорадкой, а *B. grahamii* – инфекционный ретинит (воспаление сетчатой оболочки глаза и окончания зрительного нерва).

Большинство бартонеллезов являются типичными антропоозоозами, их возбудители попадают к человеку от болеющих животных – кошек, кроликов, собак, койотов, лис, кроликов, крыс и мышей. облигатными паразитами человека считаются пока только два вида – *B. quintana* и *B. bacilliformis*. Переносчиками возбудителей как в популяциях животных или от человека к человеку, так и от животных к человеку могут быть блохи, вши, москиты и предположительно другие кровососущие членистоногие. Возможна также трансмиссия возбудителя от человека к человеку с контаминированным медицинским оборудованием и в среде наркоманов, употребляющих наркотики инъекционно.

В силу этого данные заболевания становятся эпидемически распространяющимися только при экстремальных условиях жизни, в которых трудно соблюдать правила личной гигиены.

Широкой вакцинопрофилактики против встречающихся локально бартонеллезов не проводится. Имеющиеся вакцины не дают стойкого иммунитета, но у привитых людей заболевания протекают с менее выраженными симптомами.

В основе лечения лежит антибиотикотерапия, наилучшие результаты дает доксициклин, а также эритромицин и азитромицин – антибиотики из группы макролидов.

Семейство *Brucellaceae* из этого же порядка *Rhizobiales* включает один род патогенных для человека бактерий. Представители рода *Brucella* также попадают в популяции человека от животных, однако заражение происходит при употреблении молока или при непосредственном контакте с кровью болеющего животного. Поэтому **бруцеллез** – это болезнь преимущественно сельских жителей. Переноса от

человека к человеку, как правило, не происходит. Заболевания протекают в форме лихорадки, артралгии (воспаления суставов), миалгии (воспаления мышц) и бактериемии в различных сочетаниях в зависимости от исходного состояния заразившихся и от времени начала лечения. Болезнь относится к медленно текущим, имеет продолжительный инкубационный период, медленное развитие симптомов и неяркое их проявление. У самок больных животных и беременных женщин в результате заболевания может наблюдаться недонашивание плода, что послужило основой для видового названия одного из видов бруцелл.

Наиболее часто люди болеют в результате инфицирования *Brucella melitensis* (бруцелла мелкого рогатого скота) или *Brucella abortus* (бруцелла крупного рогатого скота). Несколько реже встречаются заболевания, вызываемые собачьей бруцеллой (*Brucella canis*) и свиной бруцеллой (*Brucella suis*). Последний вид имеет пять биоваров, два из них (1 и 3) поражают только свиней, биовар 2 кроме свиньи поражает европейского зайца, биовар 5 — несколько видов диких грызунов, биовар 4 — северного оленя, известного в Северной Америке как карибу. Предполагается, что этот биовар возник относительно недавно в результате завоза на Аляску домашних свиней. Наличие указанных разновидностей имеет не только ветеринарное, но и медицинское значение, поскольку случаи заражения бруцеллезом от диких животных при снятии шкур имели место в Америке и Европе.

Следует отметить, что бруцеллез, связанный с домашним скотом, известен человеку со времен Древней Греции и довольно широко распространен именно в странах Средиземноморья, где эта болезнь называется мальтийской или средиземноморской лихорадкой. При этом не следует путать эту болезнь с наследственным заболеванием «средиземноморская лихорадка», при котором симптомом являются периодические сильные боли в животе, или со средиземноморской анемией, которая является талассемией — наследственным заболеванием, связанным с нарушениями в структуре молекулы гемоглобина.

Бруцеллы считаются факультативными внутриклеточными паразитами, поражающими преимущественно клетки крови. Особенность бруцелл заключается в их способности достаточно длительное время пребывать в организме хозяина вне клеток и попадать вследствие этого в секреты желез наружной секреции. Вот почему молоко коз, овец, коров, не подвергнутое тепловой обработке, может служить источником инфицирования. Еще одним свойством одного из основных видов бруцелл *B. abortus* является, несмотря на облигатную аэробность, потребность в ходе размножения в высоких концентрациях (5–10 %)  $\text{CO}_2$ . В то же время второй основной вид *B. melitensis* способен делиться при нормальных концентрациях  $\text{CO}_2$  в воздухе, что используется при видовой идентификации бактерий.

В ходе развития заболевания и у привитых людей, помимо образования типичного гуморального иммунного ответа, связанного с синтезом антител, формируется и иммунный ответ по типу гиперчувствительности замедленного типа. В диагностике широко используются кожная проба с бруцеллином — фильтратом 3-дневной убитой культуры бруцелл.

Для профилактики применяются живые вакцины, которые можно использовать и при лечении. Прививки делают выборочно тем жителям сельской местности, которые имеют постоянный контакт с животными.

В настоящее время лечение, осуществляемое с помощью антибиотиков, должно исключать летальные исходы.

В порядке *Rickettsiales* патогены человека имеются в семействе *Anaplasmataceae* и в семействе *Rickettsiaceae*. Представители первого семейства вызывают сходные по симптоматике заболевания, называемые **эрлихиозами** или анаплазмозами. Следует отметить, что даже в современной медицинской литературе представители этого семейства рассматриваются среди риккетсий исходя из сходства вызываемых ими заболеваний с риккетсиозами и особенностей существования патогенов в организме хозяина. Однако на основании молекулярно-генетического анализа их выделили в отдельное семейство и разделили на 4 рода: *Neorickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Wolbachia*.

Представители трех первых родов являются облигатными внутриклеточными паразитами клеток крови человека, переносятся кровососущими членистоногими, преимущественно клещами, и по мере увеличения их численности у человека начинают проявляться общие системные симптомы: головная боль, быстрая утомляемость, а затем и сильные мышечные боли.

Типичные **эрлихиозы человека** связывают с видами *Ehrlichia chaffeensis* (вызывает моноцитарный эрлихиоз человека) и *Anaplasma phagocytophylum* (вызывает человеческий гранулоцитарный анаплазмоз). Ранее гранулоцитарный анаплазмоз связывали с двумя видами эрлихий *Ehrlichia equi* и *Ehrlichia phagocytophylum*, но с 2004 г. эти два вида объединены в один вид, выделенный в отдельный род.

Кроме этого, вид *Ehrlichia sennetsu*, вызывающий **лихорадку сеннетсу** в Японии, также получил новое название и статус рода — теперь он называется *Neorickettsia sennetsu*. Основанием для этого послужили не только отличия в последовательностях ДНК, но и особенности распространения этого возбудителя. В отличие от всех остальных возбудителей эрлихиозов, неориккетсии попадают в организм человека при поедании термически необработанной рыбы, причем природным резервуаром этих бактерий являются не рыбы, а паразитирующие на них плоские черви из класса Сосальщики.

Еще одним видом патогенных для человека бактерий, связанных с паразитическими червями, в настоящее время признан *Wolbachia pipientis*. Вольбахии различных видов известны как наиболее широко распространенные эндосимбионты насекомых, но они также постоянно обитают в организмах многих видов нематод, включая вид *Onchocerca volvulus*. Этот вид нематод способен паразитировать на человеке и вызывает паразитарное заболевание, известное как **речная слепота**. Личинки таких червей попадают в организм человека при укусах кровососущих мошек рода *Simulium*, обитающих вблизи тропических рек с быстрым течением, и поражают в основном кожные покровы. Развивающиеся из личинок взрослые черви образуют множество новых личинок — микрофилярий, которые мигрируют по организму и, попадая в глазные яблоки, вызывают там воспаление, часто приводящее к необратимой слепоте. Эта болезнь поражает ежегодно около 17 млн человек, проживающих в Африке, Латинской Америке и Йемене. В настоящее время доказано, что вызывающие воспаления вещества образуют не микрофилярии, а их эндосимбионты *Wolbachia pipientis*, что и стало основанием для признания этого вида патогеном человека.

Представители семейства *Rickettsiaceae* вызывают у людей сходные с эрлихиозами заболевания, но отличительные особенности **риккетсиозов** — это ярко выраженные лихорадочные состояния, более тяжелое по сравнению с эрлихиозами протекание болезней и возможность при определенных условиях вызывать эпидемии. Последнее характерно для распространяющихся вшами и блохами риккетсиозов тифозной группы. Еще одну группу вызываемых риккетсиями болезней называют группой пятнистых лихорадок, поскольку при них одним из симптомов являются специфические кожные высыпания.

Кроме того, риккетсии повреждают не клетки крови, а клетки эндотелия кровеносных сосудов. Прикрепляясь к поверхности эпителиальных клеток, они стимулируют инвагинацию мембраны в местах прикрепления и таким образом проникают в клетку. Затем риккетсии быстро освобождаются из фагосомы, ферментативно разрушая ее стенку. Оказавшись в цитоплазме, они начинают активно размножаться, одновременно вызывая перестройки актиновых нитей цитоскелета. На эпителиальной клетке появляются длинные выросты, в окончаниях которых риккетсии и перемещаются. Когда вырост соприкасается с поверхностью соседней клетки, риккетсии разрушают мембрану на кончике выроста и, прикрепляясь к поверхности еще не зараженной клетки, проникают в нее по описанной выше схеме.

Все это они способны эффективно осуществлять, поскольку могут использовать АТФ клетки-хозяина, а также его аминокислоты и другие метаболиты. В ходе своей эволюции риккетсии утратили часть своего генома и уменьшили размеры клеток до минимума, но, в отличие от развивавшихся таким же путем хламидий, еще сохранили частичную способность существовать автономно: в их геноме остались пока гены, кодирующие цикл трикарбоновых кислот, и электрон-транспортная система для мембранного синтеза АТФ. Однако их зависимость от клетки-хозяина уже не позволяет культивировать их на питательных средах, для работы с ними приходится использовать культуры клеток млекопитающих или эмбрионы птиц.

Риккетсиями тифозной группы являются *Rickettsia typhi* и *Rickettsia prowazekii*. Первый вид вызывает мышинный (крысиный), или эндемический, тиф, передаваемый человеку через блох, обитающих на крысах. Эта болезнь протекает более мягко по сравнению с эпидемическим (сыпным) тифом и даже его рецидивной формой — болезнью Брилля — Цинссера, которые возникают при инфицировании *Rickettsia prowazekii*.

**Мышиный тиф** встречается спорадически в странах с жарким климатом по всему миру и носит бытовой характер, поскольку люди заражаются при попадании фекалий крысиных блох на кожу, пищевые продукты или при вдыхании высохших фекалий вместе с пылью. Показано также инфицирование людей через продукты, загрязненные мочой больных крыс и мышей.

**Эпидемический тиф** проявляет себя в случаях стихийных бедствий или во время войн, когда множество людей оказываются в неблагоприятных в санитарном отношении условиях жизни. Например, в период с 1918 по 1922 г. в Восточной Европе и России переболело сыпным тифом более 30 млн человек, 3 млн из которых умерли. Эта болезнь передается от человека к человеку с фекалиями пла-

тяной вши, втирание которых в поврежденную укусом кожу приводит к быстрому инфицированию. Резервуаром *Rickettsia prowazekii* могут быть люди, у которых после перенесенного несколько лет назад заболевания сохранился возбудитель. При ухудшающихся условиях жизни (голодании, скученном проживании) у таких людей возникает рецидивный тиф (болезнь Брилля – Цинссера), и далее перенос возбудителя вшами приводит к эпидемии, причем заболевающие первый раз люди переносят эту болезнь очень тяжело. Повреждение стенок капилляров в жизненно важных органах (мозг, легкие, печень, сердце) выражается в продолжающейся несколько дней лихорадке, бессознательных состояниях и может приводить к летальным исходам. Установлено также, что природным резервуаром этого вида риккетсий является белка-летяга, а к человеку он попадает с блохами этих животных.

Выяснение причин возникновения эпидемий сыпного тифа в первой четверти XX в. позволило предотвращать эпидемии этой болезни в период Второй мировой войны. Главным противотифозным средством стала борьба с педикулезом и в настоящее время эта болезнь проявляет себя только там, где этой борьбой по тем или иным причинам пренебрегают.

Видов риккетсий, вызывающих пятнистые лихорадки, значительно больше, чем тифозных. Эти возбудители переносятся клещами, которые в большинстве случаев и являются природным резервуаром. Классической болезнью в этой группе считается **лихорадка Скалистых гор**, которой в Северной Америке ежегодно заболевают около 2000 человек, причем чаще не в Скалистых горах, а в других районах США. Возбудитель этой болезни был открыт Х. Т. Риккетсом в 1909 г., а в 1922 г. назван в его честь *Rickettsia rickettsii*. Именно Риккетс показал причастность бактерий к заболеванию путем экспериментального заражения животных и обязательное участие в переносе этого возбудителя клещей.

Исходя из способа заражения эти болезни не принимают эпидемического характера и локально распространены по земному шару. Марсельская лихорадка (болезнь Кардуччи – Ольмера, клещевая средиземноморская лихорадка), вызываемая *Rickettsia conorii*, встречается в Европе и Африке по берегам Средиземного моря, сибирский риккетсиоз (клещевой сыпной тиф Северной Азии, возбудитель *Rickettsia sibirica* выделен П. Ф. Здродовским и Е. М. Голиневич в 1949 г.) – в Сибири, некоторых районах Средней Азии и Дальнего Востока, квинслендский клещевой тиф (возбудитель *Rickettsia australis*) и клещевая пятнистая лихорадка флиндерских островов (возбудитель *Rickettsia honei*) – в определенных регионах Австралии.

К риккетсиозам относят и **лихорадку цуцугамуши**, она же японская речная лихорадка, кустарниковый тиф (в англ. scrub typhus) и акамуши. Несмотря на японские названия, эта болезнь имеет несколько природных очагов в различных странах Азии и на прилегающих островах. Заражение происходит при попадании на кожу человека личинок клещей-краснотелок, обитающих в кустарниковых зарослях по берегам рек в регионах с жарким климатом, значимость этого риккетсиоза оценивается как приблизительно 1 млн случаев заболеваний в год по всему миру. В основном это жители тропиков и субтропиков, но в период Второй мировой войны при боевых действиях в этих регионах цуцугамуши создавала определенные трудности для американских и советских войск, что в какой-то мере повторилось во время вьетнамской войны 1960-х гг. Возбудитель этого заболевания

морфологически отличается от типичных риккетсий, в большинстве случаев это очень короткие палочки, близкие по форме к коккам, часто располагающиеся внутри клеток попарно. Поэтому эти бактерии, выявленные в 1930 и 1931 гг. путем микроскопирования, назвали *Orientia tsutsugamushi* и не сразу отнесли к риккетсиям. По мере их изучения выяснилось, что это типичные внутриклеточные паразиты с обитанием в цитоплазме, которые не могут культивироваться на питательных средах, из-за чего их перенесли в род *Rickettsia* и переименовали в *Rickettsia tsutsugamushi*. Филогенетический анализ на основе изучения нуклеиновых кислот подтвердил правильность такого систематического положения этих бактерий, но старое название широко используется медиками до сих пор. Интересен тот факт, что эти бактерии имеют антигенное сходство с ВИЧ и в 2005 г. их предложили для использования в качестве агентов, снижающих тяжесть протекания ВИЧ-инфекций.

Лечение риккетсиозов основано на применении препаратов, способных легко проникать внутрь клеток млекопитающих и оказывать действие в их цитоплазме. Одним из основных таких препаратов является доксициклин, но хороший эффект дают также тетрациклины и хлорамфеникол. Кетолиды и фторхинолоны получили широкое применение при лечении риккетсиозов средней тяжести, антибиотики пенициллинового ряда и аминогликозиды признаны неэффективными, а сульфаниламиды даже могут усугублять симптомы риккетсиозов.

Профилактика тифа риккетсиозной этиологии сводится к борьбе с переносчиками (вшами), профилактика лихорадок — к ограничению контактов с клещами. Вакцины созданы лишь против некоторых риккетсиозов (сыпной тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор), но применяются только по эпидемическим показаниям.

В подгруппе  $\beta$ -*Proteobacteria* (*Beta Proteobacteria*) возбудители инфекционных заболеваний человека имеются в двух порядках — *Burkholderiales* и *Neisseriales*. В первом из них — это виды, входящие в семейства *Alcaliginaceae* и *Burkholderiaceae*.

Виды рода *Alcaligenes* — оппортунистические патогены и способны вызывать заболевания у людей со сниженным иммунным статусом. *Alcaligenes xylosoxidans* встречаются в дыхательном тракте людей с муковисцидозом, однако их роль в осложнениях при этой болезни не установлена еще окончательно. Кроме этого, бактерии данного вида вызывают инфекционный кератит у людей, пользующихся контактными линзами. Еще один вид, *Alcaligenes faecalis*, причастен к заболеваниям мочевыводящей системы.

Представители же рода *Bordetella* признаны облигатными патогенами человека, вызывающими болезни дыхательной системы. *Bordetella bronchiseptica* у людей является причиной относительно легко протекающих бронхитов и в целом не создает для медиков проблем. Зато два других вида — *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis* — вызывают одну из самых ранее широко распространенных детских болезней — **коклюш**.

Это заболевание возникает при попадании возбудителя на слизистые оболочки дыхательных путей, где под влиянием выделяемых бордетеллами токсинов развивается воспалительный процесс. Этот этап в периоде разгара болезни называется катаральным и обычно продолжается около недели. Затем болезнь переходит

в спазматический этап, на котором характерные для катарального этапа высокая температура, головная боль и серьезное общее недомогание исчезают, зато появляется судорожный кашель, приступы которого затрудняют дыхание, а у детей грудного возраста препятствуют кормлению грудью. По сути своей кашель служит защитной реакцией, приводящей к очищению от загустевающей слизи, отмирающего под влиянием токсинов бордетелл эпителия и образующих биопленки бактерий. Этот этап продолжается несколько недель, после которого приступы кашля становятся менее частыми и больной переходит в стадию выздоровления, которая может растягиваться на несколько месяцев.

Болеющие дети заразны для окружающих во все периоды инфекционного процесса, хотя количество возбудителя снижается от максимума в катаральном периоде до полного его исчезновения при выздоровлении. У переболевших детей возникает стойкий иммунитет, который позволяет даже во взрослом состоянии не заболеть или легко переносить это заболевание. Поэтому болезнь изначально считали и считают детской. Болезнь не получает эпидемического распространения, поскольку в окружающей среде бордетеллы гибнут в течение нескольких часов. Однако прямое общение с болеющим ребенком других детей приводит к быстрому инфицированию здоровых, поэтому заболевших детей, не помещая их в инфекционные больницы, лишают контактов со сверстниками.

В настоящее время в развитых странах эта ранее «обязательная» детская болезнь практически исчезла вследствие массового вакцинирования детей в первый год жизни. Применение трехкомпонентной вакцины АКДС (в англ. аббревиатура DPT) позволило снизить заболеваемость коклюшем со 150 случаев заболевания в расчете на 100 000 населения в 1949 г. до 0,5 случая в 1976 г. Составляющими этого профилактического препарата являются дифтерийный и столбнячный анатоксины и убитая противокклюшная вакцина. В настоящее время эта вакцина усовершенствована заменой убитых клеток бордетелл на очищенные поверхностные антигены этих клеток, что исключило редкие случаи конвульсивных лихорадок у некоторых прививаемых детей.

Лечение коклюша, осуществляемое с помощью макролидных антибиотиков и тетрациклинов, достаточно эффективно. Однако согласно рекомендациям ВОЗ профилактику путем вакцинации следует распространить на все страны мира, что приведет к окончательному исчезновению данной болезни.

Семейство *Burkholderiaceae* включает два вида — *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei*, вызывающих сап и мелиоидоз соответственно. Ранее эти микроорганизмы относили к роду *Pseudomonas* с теми же самыми видовыми эпитетами.

Сап — это болезнь с высоким процентом летальных исходов, распространенная в определенных регионах Африки, Азии и Южной Америки. Это антропозооноз, резервуаром которого являются лошади, мулы, ослы, верблюды и реже другие млекопитающие, преимущественно хищники, поедающие мясо больных животных. Возбудитель распространяется при непосредственном контакте и через инфицированную воду, но возможно и передача возбудителя от человека к человеку через слизь носа. У заболевших развивается изъязвление верхних дыхательных путей, уплотнения в виде мелких узелков в легких и лимфоузлах, а затем септикопиемия, дающая гнойные поражения различных органов. Сап относится к высо-

коопасным инфекциям именно по тяжести протекания, а разнообразие симптомов делает достаточно трудной его диагностику. У больных развиваются иммунные ответы по типу гиперчувствительности замедленного типа, что дает возможность использовать для диагностики кожную пробу с маллеином — препаратом, приготовленным из разрушенных клеток возбудителя.

Для лечения в настоящее время используют сочетания антибиотиков с сульфаниламидами и терапевтическое введение маллеина (вакциноterapia).

Профилактика сапа сводится к санитарно-ветеринарным мероприятиям, включающим уничтожение больных и умерших животных, жесткий карантин, дезинфекции загрязненных помещений и специальное обучение постоянно контактирующих с животными людей правилам санитарно-ветеринарного надзора.

Мелиоидоз (ложный сап, болезнь Флетчера — Стэнтонна, болезнь Уитмора) описан Альфредом Уитмором в 1912 г. в Рангуне, и в 1921 г. заболевание получило свое название, которое переводится, по сути, как саподобный. Болезнь эндемична для стран Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии и Австралии. По тяжести, летальности и характеру протекания в значительной мере сходна с сапом, но передача от человека к человеку не доказана. Чаще всего заражаются фермеры, выращивающие рис, поскольку попадающие с фекалиями и гнойными отделениями больных животных (крысы, мыши, все домашние, копытные и некоторые другие виды) в воду рисовых чеков возбудители проникают через незначительные повреждения кожи рук и ног. В теплой воде тропиков и субтропиков возбудитель выживает в течение 18 месяцев, в почве — в течение месяца, поэтому при несоблюдении правил гигиены возможно заражение через инфицированную пищу. Люди с диабетом и другими хроническими болезнями более чувствительны к инфицированию.

Лечение и профилактика мелиоидоза сходны с таковыми для сапа.

У людей с хроническими болезнями дыхательных путей, в частности с муковисцидозом, а также у людей с иммунодефицитами возможны заболевания легких, вызываемые условно-патогенными бактериями, входящими в комплекс видов *Burkholderia cepacia*. Это обычные обитатели почв и водоемов, но при размножении в организме больного человека их численность становится более высокой, что делает возможным инфицирование других иммунодефицитных людей и возникновения вспышек, например, среди наркоманов.

В порядке *Neisseriales* патогенные для человека располагаются в семействе *Neisseriaceae* и входят в три рода: *Eikenella*, *Kingella* и *Neisseria*.

*Eikenella corrodens* и *Kingella kingae* являются обычными обитателями ротовой полости человека и в норме заболеваний не вызывают. Однако при повреждениях кровеносных сосудов в стенках ротовой полости или глотки возможно проникновение этих бактерий в кровоток и развитие бактериемии, приводящей в последующем к повреждениям различных органов.

Подобные случаи фиксируются у детей младшего возраста с недостаточно развитым иммунным статусом, и именно исследование этой группы пациентов позволило медикам выделить специфическую группу оппортунистических (условных) патогенов, обозначаемую пятью латинскими буквами — НАСЕК. Аббревиатура образовалась из первых букв названий постоянно обитающих в ро-

товой полости здоровых детей бактерий, способных вызывать бактериемию при механических повреждениях слизистых оболочек с последующим развитием эндокардита — повреждения эндотелия сердца и клапанов. Буквы «Е» и «К» обозначают обсуждаемые сейчас виды, буквы «Н», «А» и «С» соответствуют *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus* и *Cardiobacterium hominis*, относящиеся к группе  $\gamma$ -*Proteobacteria* (*Gamma Proteobacteria*). Все представители НАСЕК в настоящее время усиленно изучаются в целях разработки путей предотвращения как действующих на сердце, так и действующих на другие органы осложнений после вызываемых ими бактериемий.

Представители же рода *Neisseria* давно известны медикам как грамотрицательные кокки, вызывающие два специфических заболевания.

*Neisseria meningitidis* — основной этиологический агент детского бактериального менингита. Эта болезнь поражает детей в возрасте до 3 лет, поскольку у взрослых людей с ненарушенным иммунным статусом инфицирование бактериями этого вида приводит лишь к развитию легкого назофарингита. Менингококки, как коротко называют эти бактерии, неспособны проникать через слизистые оболочки взрослых и тем более через гематоэнцефалический барьер. У недоношенных или ослабленных недоением младенцев иммунный барьер на пути менингококков отсутствует, и после их проникновения в кровь, а затем в мозг, возникает тяжело протекающее воспаление мозговых оболочек с высокой степенью летальности. У выздоровевших детей постинфекционные отклонения в работе мозга могут сохраняться длительное время, иногда в течение всей жизни.

Болезнь рассматривается медиками как высокоопасная инфекция, способная к эпидемическому распространению, поэтому больные дети немедленно изолируются и их лечение проводится только в специализированных стационарах. В настоящее время единичные случаи заболевания (в США регистрируется всего около 3000 случаев в год) приравниваются по значимости к вспышкам и становятся основой для разворачивания противоменингококковых мероприятий, включающих оповещение педиатров о возможных вспышках и проведение обязательной специальной диагностики в случаях подозрений на менингит.

Считается, что дети заражаются от взрослых, которые являются бактерионосителями, — специальными обследованиями установлено наличие менингококков приблизительно у 10 % здоровых взрослых людей. Поэтому основная профилактика сводится к ограничению контактов детей первого года жизни с возможными носителями и вакцинации определенного круга лиц, постоянно контактирующих с младенцами по роду деятельности. Лечение бактериального менингита осуществляется с помощью антибиотиков пенициллинового ряда и цефалоспоринов.

Второй вид нейссерий, *Neisseria gonorrhoeae*, — причина широко распространенного венерического заболевания. Гонорея считается второй по частоте встречаемости болезнью репродуктивных органов (после хламидиозов) во всех странах мира, и количество ежегодно инфицируемых людей исчисляется миллионами.

Распространенность гонококков определяется особенностями их паразитического существования, к которому они хорошо приспособлены. Несмотря на то, что хозяевами для бактерий этого вида может быть только человек, а в окружающей среде они быстро гибнут, этот вид за XX в. не уменьшил своей численности

даже при постоянном внимании со стороны медицинских служб. Проникая через свои основные входные ворота — слизистые оболочки мочеполовой системы, — гонококки успешно избегают действия как конститутивных, так и индуцибельных факторов защиты.

Во-первых, они эффективно прикрепляются к поверхности клеток эпителия в половой системе, в частности в фаллопиевых трубах, и быстро вызывают у реснитчатых клеток эпителия обездвиживание ресничек. Это ограничивает вынос их вместе с изгоняемой из половой системы слизью. Выделяя специальные токсины, они убивают часть реснитчатых клеток, которые разрушаются и слущиваются, освобождая доступ к нереснитчатым клеткам эпителия. Гонококки так действуют на поверхность этих клеток, что они образуют псевдоподии и путем фагоцитоза поглощают бактерий. Оказавшиеся внутри фагосом гонококки не гибнут, а вызывают слияние нескольких таких фагосом в большие по размерам вакуоли, внутри которых гонококки начинают размножаться. Находясь внутри клеток эпителия, они оказываются защищенными от специализированных фагоцитирующих клеток — нейтрофилов и макрофагов, а также от гуморальных факторов защиты — комплемента и антител. Размножившись, гонококки вызывают смещение вакуолей, внутри которых они находятся, к той стороне эпителиальных клеток, которая обращена во внутреннюю среду, происходит слияние вакуоли с мембраной клетки, и возбудитель путем экзоцитоза попадает в подстилающую эпителий ткань, откуда уже может проникать через стенки капилляров в кровоток.

Во-вторых, гонококки успешно избегают прикрепления к их поверхности специфических антител, маскируя свои поверхностные антигены под компоненты слизи: для этого к липополисахаридам своей наружной мембраны они прикрепляют остатки сиаловой кислоты, входящие и в муцины — основные ослизняющие вещества секрета эпителия. Плюс к этому у гонококков имеются специальные генетические механизмы, позволяющие им постоянно изменять свои белковые поверхностные антигены. Например, в их хромосоме имеется один полный ген *pilE*, кодирующий белок, из которого строятся играющие роль адгезинов пилиусы. У этого гена есть промотор, с которого и осуществляется транскрипция на начальных этапах инфекционного процесса. Кроме этого функционального гена имеется еще от 10 до 15 фрагментов хромосомы, очень близких по нуклеотидной последовательности к структурной части активного в отношении транскрипции гена *pilE*, но отличающиеся от него и друг от друга несколькими кодонами. Все эти фрагменты усечены с 5'-конца, т. е. лишены промоторных элементов и первых кодонов, кодирующих несколько аминокислотных остатков, начиная от N-конца пилина. Такие фрагменты получили название *pilS* (от англ. silent — молчание, поскольку сами по себе они экспрессироваться не могут). Но эти «молчащие» *pilS*-фрагменты во время размножения гонококков в хозяине постоянно рекомбинируют с последовательностью гена *pilE* по схеме случайного выбора, вследствие чего возникают другие варианты функционального гена, а значит, новые варианты белка пилина на поверхности дочерних клеток. Таким образом, если в организме-хозяине уже осуществлялся иммунный ответ на пилин гонококков, то высокоспецифичные антитела, выработанные в результате такого ответа, могут и не реагировать с этим новым вариантом пилина.

У гонококков открыт еще один механизм создания множественных вариантов поверхностных антигенов, реализующийся для так называемых Ора-белков. Это белки наружной мембраны, от которых зависит прикрепление гонококков к поверхностным рецепторам эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. При изучении нуклеотидных последовательностей *ора*-генов обнаруживались коротенькие нуклеотидные повторы на их 5'-концах. Эти повторы имеют последовательность СТСТТ, и их количество оказывалось неодинаковым. Их могло быть 5, 6, 7 или более, но все они стояли подряд друг за другом, что приводило к аминокислотным различиям в остальной части гена при разном количестве таких повторов из-за сдвига рамки считывания. Считается, что существует специальный механизм изменения количества этих повторов, в результате действия которого случайным образом возникают новые варианты таких Ора-белков. Предполагается, что и в других генах гонококков, и в генах ряда иных патогенных грамотрицательных бактерий также работает сходный механизм, причем обнаруживаемые там повторы имеют другой нуклеотидный состав, но всегда количество нуклеотидов в повторе не равно 3 и описывается цифрой, которая не может делиться на число 3 (т. е. нуклеотидов в повторе может быть 5, 7 или 8, но не 3, 6 или 9). Это отлично соотносится с тем, что генетический код триплетен — сдвиг рамки считывания, который и важен в результате таких событий, произойдет только при встраивании именно таких повторов. В английском языке механизм получил название «slipped strand mispairing», что можно приблизительно перевести как скользящее по нити изменение пар. Частота изменений при действии такого механизма значительно превышает частоты спонтанных мутаций и частоты мутаций, вызванных миграцией IS-элементов или транспозонов.

Описанные механизмы создания повышенной вариабельности поверхностных антигенов могут в какой-то мере объяснить неудачи в создании эффективных вакцин против гонореи и отсутствие у переболевших стойкого постинфекционного иммунитета, вследствие чего гонореей можно болеть многократно.

В-третьих, гонококки образуют секретируемый фермент, известный как IgA1-протеаза. Этот фермент расщепляет человеческий иммуноглобулин подкласса A1 в районе шарнирного участка. Считается, что благодаря этому ферменту гонококки уменьшают возможность поглощения их специализированными фагоцитирующими клетками. Как известно, на поверхности нейтрофилов и макрофагов имеются рецепторы для Fc-частей антител, при использовании которых фагоцитоз проходит гораздо успешней. Если же после прикрепления антитела к поверхности гонококка протеаза отщепляет Fc-часть, фагоцитам приходится поглощать комплекс «гонококк — антитело» как не опсонизированную частицу, что происходит менее эффективно.

В-четвертых, гонококки успешно противостоят механизмам внутриклеточной инактивации, используемым фагоцитирующими клетками внутри фаголизосом. В частности, благодаря синтезу и секреции супероксиддисмутазы фагоцитированные гонококки предотвращают действие кислородного взрыва и могут длительно выживать внутри фаголизосом, тем самым получая защиту от других факторов (комплемента, антител, лекарств при терапии) и еще один путь проник-

новения под слизистую (инфицированные макрофаги могут заносить их в ближайшие лимфоузлы).

Благодаря совокупному действию вышеупомянутых и еще некоторых приспособлений для выживания в организме хозяина гонококки легко переводят инфекционный процесс в хроническую форму с относительно слабыми симптомами. Поэтому большинство инфицированных женщин не обращаются за медицинской помощью, превращаясь в резервуар возбудителя.

При вовремя начатом лечении современная медицина справляется с инфекцией. Эффективными оказываются антибиотики пенициллинового ряда, а при наличии обусловленной  $\beta$ -лактамазами резистентности — цефалоспорины последних поколений в сочетании с хинолонами. Однако и здесь начинает проявлять себя проблема антибиотикорезистентности. В частности, в Северной Америке медики в последние годы озабочены распространением переместившихся из Юго-Восточной Азии хинолонустойчивых штаммов.

В профилактике гонореи, как и других инфекций, передающихся половым путем, важнейшую роль играет социальный фактор и пропаганда, направленная на соблюдение санитарно-гигиенических норм. При невозможности создания эффективных вакцин эти меры и вовремя проводимое лечение заболевших остаются основными в борьбе с этим инфекционным заболеванием.

Самым значимым таксоном по количеству патогенных видов является филогенетическая группа  $\gamma$ -*Proteobacteria* (*Gamma Proteobacteria*). В свою очередь, лидирующее положение в этом плане среди гамма-протеобактерий занимает порядок *Enterobacteriales*. Здесь с точки зрения медицинской микробиологии важны два семейства: *Enterobacteriaceae* и *Plesiomonaceae*.

В семействе *Plesiomonaceae* зарегистрирован всего один патогенный для человека вид — *Plesiomonas shigelloides*. Эти бактерии часто обнаруживаются в организмах различных животных, включая рыб и моллюсков. До недавнего времени их считали условно патогенными для человека и связывали с ними гастроэнтериты, способные переходить в сепсис, у лиц с иммунодефицитами. Однако в последние годы большинство медиков склоняются к мнению, что этот вид поражает достаточно часто людей с нормальным иммунным статусом, и ему не уделяли внимания из-за редко проводимой при гастроэнтеритах средней тяжести бактериодиагностики. Следует подчеркнуть, что до пересмотра классификации бактерий эти микроорганизмы относили к роду *Aeromonas* из семейства *Vibrionaceae*, но последовательность гена 16S рРНК и сходство физиолого-биохимических характеристик с представителями энтеробактерий определили его теперешнее систематическое положение.

*Plesiomonas shigelloides* проникает в пищеварительный тракт человека преимущественно с морепродуктами или же с необработанной питьевой водой. Показано также, что переносчиками возбудителя могут быть различные дикие (тритоны, змеи, грифы-стервятники) и домашние животные (коровы, свиньи, кошки, собаки и домашняя птица), если они были предварительно инфицированы контаминированными кормами. Симптомы (боли в животе, диарея, рвота) проявляются на 2–5-й день после контаминации и сохраняются около 10 дней. У большинства взрослых болезнь протекает без дальнейших осложнений, но у детей возможна

бактериemia, иногда приводящая к менингиту у младенцев. Лечение рекомендуется проводить сочетанием сульфаниламидов с фторхинолонами, не рекомендуется применение  $\beta$ -лактамов антибиотиков из-за наличия у большинства штаммов выраженной  $\beta$ -лактамазной активности.

Описанные выше гастроэнтериты плезиомонадной этиологии имеют значительное сходство с **эдвардсиеллезами** — болезнями, вызываемыми *Edwardsiella tarda*, которые относятся к большому семейству *Enterobacteriaceae*. Эти бактерии также попадают к человеку от водных обитателей, преимущественно рыб и тюленей, но основной путь заражения — потребление недоваренной пресноводной рыбы, у которой эдвардсиеллы встречаются не в тканях, а в кишечнике. Большинство случаев заболеваний приходится на страны с тропическим климатом (Юго-Восточная Азия, Индия, Куба). Показана возможность инфицирования через аквариумных рыб. Болезнь относится к гастроэнтеритам средней тяжести, но у некоторых пациентов протекает тяжело, вплоть до фатального исхода.

Представители рода *Enterobacter* — *E. aerogenes* и *E. cloacae* — хотя и обитают постоянно в толстом кишечнике человека, но не проявляют себя как возбудители кишечных заболеваний. Внимание медиков они привлекли в связи с поражениями мочевыводящей системы и легких, причем большинство случаев инфицирования людей приходится на внутрибольничные (госпитальные) инфекции. С последней четверти XX в. по настоящее время эти два вида все чаще упоминаются в связи с контаминацией венозных и мочевых катетеров при постоперационном восстановлении пациентов. Описаны также случаи бактериемии, нагноения ран и ряд других заболеваний, включая поражения сердца (эндокардиты) и мозга (менингит). Медики отмечают, что большинство проявивших себя как возбудители штаммов энтеробактера устойчивы к антибиотикам различных групп и другим химиопрепаратам (сульфаниламидам и хинолонам). Предполагается их роль в качестве своеобразного резервуара плазмид лекарственной резистентности, из которого эти плазмиды могут легко передаваться облигатным патогенам.

Все описанное выше вполне можно отнести и к некоторым другим представителям семейства *Enterobacteriaceae*. Также не вызывают каких-либо специфических заболеваний, из-за чего их относят к условно-патогенным организмам, представители рода *Proteus*. Три вида — *P. mirabilis*, *P. penneri* и *P. vulgaris*, являясь обитателями толстого кишечника, при определенных условиях могут становиться возбудителями внутрибольничных инфекций, причиной нагноения постхирургических и травматических ран, инфекционного поражения глаз, длительного незаживления ожогов. В последние годы участились связанные с протеями инфекции мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Предполагается участие протеев в развитии мочекаменной болезни — продукция ими уреазы приводит к защелачиванию мочи за счет образующихся ионов аммония и кристаллизации вследствие этого струвита, аммонийсодержащего минерала, составляющего 75 % почечных камней у инфицированных протеями пациентов, в то время как при не связанной с инфекцией мочекаменной болезни камни состоят из оксалата или фосфата кальция и кристаллов мочевой кислоты.

Еще один оппортунистический патоген *Morganella morganii*, ныне рассматриваемый как представитель отдельного рода, — это бывший *Proteus morganii*. Его

отличительной чертой в медицинском плане является способность чаще протеев вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности летнюю диарею. При этом бактерии *Morganella morganii* действуют патологически так же, как и протей.

Бактерии из **рода *Providencia*** являются также бывшими представителями рода *Proteus*. При реклассификации этот род создали из определенных биоваров *Proteus rettgeri*, разделив их на два вида — *Providencia rettgeri* и *Providencia stuartii*. Поэтому спектр вызываемых этими условными патогенами болезней схож с характерным для протеев, но *Providencia stuartii* упоминается в англоязычной медицинской литературе как возбудитель так называемой болезни пурпурного мочевого мешка (от англ. purple urine bag syndrome). При сборе мочи катетеризированных больных в прозрачные пластиковые емкости она при инфицировании мочевого пузыря *Providencia stuartii* имеет фиолетово-красный оттенок, что связано с наличием в ней бактерий, синтезирующих на свету пигмент.

Особое место в медицинской практике и медицинской литературе занимает ***Escherichia coli***. Бактерии этого вида давно известны биологам как основной объект классической микробиологии и генетики бактерий. Лабораторные штаммы эшерихий широко используются в современной молекулярной биологии для клонирования генов и бактериального синтеза различных гетерологичных белков. Все это возможно потому, что изначально эти обитатели толстого кишечника животных и человека не являются патогенными. Тем не менее медики постоянно выделяют и описывают все новые клинически значимые штаммы, определяемые как типичные представители вида *Escherichia coli*, и новые болезни, классифицируемые как **эшерихиозы**. Поэтому медикам приходится добавлять к названию вида «кишечная палочка» слово «энтеропатогенная».

Одним из объяснений происхождения таких штаммов является предположение, что эшерихии благодаря своей высокой реципиентной способности воспринимают в ходе половых процессов (трансформации, конъюгации, трансдукции) кодирующие факторы патогенности — гены от различных патогенов. Говоря по-другому, энтеропатогенные эшерихии — результат множественного горизонтального переноса генов, и, вероятно, в этом причина их несколько необычного разнообразия.

Вызываемые энтеропатогенными кишечными палочками болезни настолько разнообразны, что вызывающие их конкретные штаммы приходится классифицировать. В такой классификации учитывают особенности вызванного заболевания, а штаммы, их вызывающие, условно делят на группы с соответствующими названиями.

Кроме того, при клинической диагностике и идентификации штаммов для *E. coli* (как и для многих других патогенных бактерий) используют реакции агглютинации и соответствующие диагностические сыворотки. Наборы таких сывороток имеются в специализированных лабораториях, и они периодически пополняются по мере описания медиками новых штаммов. Клиническая практика позволяет соотнести антигенные особенности штаммов с особенностями вызываемых этими штаммами заболеваний, поэтому медикам при постановке диагноза достаточно определить серологический вариант (сокращенно серовар) выделенных

от большого бактерий. Серовары обозначают (именуют) с помощью антигенных формул, в которых приводится конкретный вариант капсульных (обозначаются буквой «К»), соматических (обозначаются буквой «О») и жгутиковых (обозначаются буквой «Н») с указанием порядкового номера антигена. Обозначение каждого антигена в формуле отделяется от обозначения другого двоеточием. Например, K12 : O152 : H7. В формуле отражены не все антигены данного серовара, а только те, которые позволяют отличить этот серовар от других. Формула не всегда может быть полной, при отсутствии у бактерий выраженных капсульных или жгутиковых антигенов в формуле не приводятся соответствующие буквы. Основными антигенами при сероидентификации штаммов и серодиагностике болезней, как правило, являются соматические антигены, поэтому иногда приводятся только они. Фактически при таком подходе обозначается даже не конкретный вариант (серовар), а серогруппа, включающая иногда несколько серовариантов, отличающихся, например, по жгутиковым или капсульным антигенам.

Патогенные эшерихии, вызывающие поражения внутренних органов или нагноения открытых ран, рассматриваются отдельно как группа возбудителей эндогенных или экзогенных колибактериозов.

Сероварианты, вызывающие острые кишечные инфекции, рассматриваются отдельно от возбудителей колибактериозов и распределяются в несколько групп.

Первая из них называется энтеропатогенными кишечными палочками – ЭПКП (в англ. ЕРЕС). Входящие сюда штаммы относятся к серогруппам O26, O55, O111 и некоторым другим. Они вызывают в основном колиэнтериты у детей первого года жизни, для которых развивающаяся под воздействием этих бактерий болезнь может оказаться летальной. По характеру поражения слизистой оболочки кишечника и путям проникновения в пейеровы бляшки эти штаммы близки к высокопатогенным сальмонеллам, поэтому вызываемые ими болезни называют сальмонеллоподобными эшерихиозами.

Вторая группа – это энтеротоксигенные кишечные палочки – ЭТКП (в англ. ЕТЕС). Основные серогруппы этих штаммов – O25, O124, O144. В зависимости от штамма эти бактерии продуцируют один или два экзотоксина – термолабильный токсин LT и термостабильный токсин ST. Первый действует на клетки эпителия кишечника подобно холерогену – основному токсину холерных вибрионов. Он связывается с регуляторным белком аденилатциклазного комплекса G<sub>s</sub> и АДФ-рибозилирует его, в результате чего изменяется продукция циклического аденозинмонофосфата, и в клетку поступает меньше, чем обычно, ионов натрия, а из клетки активно выводятся ионы хлора и, самое главное, молекулы воды. Это приводит к мощной диарее и быстрому обезвоживанию организма. Термостабильный токсин связывается с гуанилатциклазой, вследствие чего в клетке возрастает количество гуанозинмонофосфата, но клетка реагирует очень похоже – выбрасывает молекулы воды. Подобные токсины обнаружены у вызывающих диарею сальмонелл и йерсиний. Вызываемые ЭТКП эшерихиозы называют холероподобными, но, исходя из этих сведений, делается предположение, что эшерихии этой группы получали кодирующие токсины гены и от холерного вибриона, и от других патогенов.

Третья группа – энтероинвазивные кишечные палочки ЭИКП (в англ. EIEC). В нее входят серовары из серогрупп O115, O135, O152, O1567 и др. Отличительная черта этих бактерий – способность проникать в клетки эпителия толстого кишечника и вызывать их быструю гибель, результатом этого становится изъязвление стенки кишечника с разрывом кровеносных сосудов, из-за чего в жидком стуле присутствует алая кровь. Эта клиническая картина практически совпадает с таковой для дизентерии, вызываемой шигеллами, поэтому такие эшерихиозы называют шигеллоподобными.

Энтероадгезивные кишечные палочки – ЭАКП (в англ. EAggEC) – образуют четвертую группу. По антигенным свойствам они попадают в серогруппы O1, O11, O18. Обладают способностью агрегироваться на поверхности клеток эпителия кишечника и вызывать относительно несильную диарею без рвоты и выраженных лихорадочных состояний. Предположительно считаются причиной хронического детского поноса.

В пятую группу входят энтерогеморрагические кишечные палочки – ЭГКП (в англ. EHEC). Особо опасны (вплоть до летального исхода) серовары O157 : H5, O126 : H11, O111 : H (-), O157 : H7. У человека эти бактерии вызывают геморрагический колит (нелихорадочный кровавый понос), частым осложнением которого является гемолитико-уремический синдром, складывающийся из гемолитической анемии, тромбоцитопении и почечной недостаточности. В США ЭГКП-штаммы ежегодно инфицируют от 20 до 40 тыс. человек, и от гемолитико-уремического синдрома умирают 250–500 пациентов, большинство из них – дети дошкольного возраста.

Бактерии попадают к человеку от крупного рогатого скота, где они являются нормальными составляющими микробиоты толстого кишечника. Инфицирование возможно при употреблении воды, загрязненной стоками ближайших животноводческих хозяйств, недожаренного мяса (гамбургеры в закусочных) и от уже заболевших людей фекально-оральным путем. В детских садах болезнь легко принимает характер вспышки. Инфицирующая доза для серовара O157 : H7 составляет всего 50 клеток на 1 г гамбургера, поэтому болезнь считается высококонтагиозной.

Возбудитель относительно легко переживает воздействие кислой среды в желудке и желчи в тонком кишечнике, а в толстом кишечнике закрепляется на клетках эпителия подобно шигеллам. Близость ЭГКП-штаммов к шигеллам выражается также в продукции одного или двух так называемых шигаподобных токсинов. Эти токсины по ферментативной активности и сайтам связывания с мишенью идентичны токсину *Shigella dysenteriae* типа I, но отличаются от него и друг от друга по антигенной специфичности. Токсичность этих веществ в лабораторном исследовании проявляется на культуре клеток почек зеленой мартышки линии Vero, поэтому второе название этих токсинов – веротоксины.

Показано, что под влиянием веротоксинов происходит не только гибель клеток эпителия толстого кишечника, но и индукция образования провоспалительных интерлейкинов клетками крови. Количество этих интерлейкинов оказывается настолько большим, что развивающееся локальное воспаление приводит к разрушению стенок мелких кровеносных сосудов в подстилающем эпителий слое и из-

ливанию крови в просвет кишечника. Сами возбудители в кровотоке не проникают, по всей вероятности, гемолитико-уретический синдром — следствие токсемии.

Установлено, что ген, кодирующий веротоксин, расположен в пределах генома умеренного бактериофага, интегрированного в хромосому *E. coli*. Экспрессия этого гена идет с фагового промотора после исключения ДНК фага из бактериальной хромосомы, вследствие чего интенсивность синтеза молекул токсина находится на уровне синтеза белков капсида фага, т. е. на очень высоком. Далее бактериальная клетка лизируется, освобождая и фаговые частицы, и токсин. Это позволяет предполагать, что тяжелое протекание ЭГКП-инфекции зависит от наличия каких-то индукторов выхода профага из лизогенного состояния в организме определенных пациентов. На основании этого медицинские микробиологи предупреждают врачей, что применение ДНК-повреждающих антибиотиков при терапии может резко усилить симптомы заболевания, поскольку они являются индукторами профагов.

Заканчивая рассмотрение энтеропатогенных эшерихий, следует отметить две важные особенности. Во-первых, *E. coli* наглядно демонстрирует значимость горизонтального переноса генов в возникновении патогенов. Разнообразие эшерихиозов по симптоматике (холероподобные, шигеллоподобные, сальмонеллоподобные), сходство генетических детерминант патогенности и кодируемых ими белков у болезнетворных эшерихий и других патогенов неоспоримо доказывают, что эти бактерии появились в результате приобретения таких детерминант в ходе естественно происходивших процессов конъюгации, трансформации или трансдукции. Доказанная лабораторно отличная реципиентная способность *E. coli* играет и играет здесь важнейшую роль.

Во-вторых, изучение механизмов регуляции экспрессии генетических детерминант патогенности и вирулентности, а также систем секреции продуктов этих генов, осуществляемое на клинических штаммах *E. coli*, гораздо легче культивируемых в лабораторных условиях, чем многие другие патогены, сыграло и играет большую роль в успехах современной медицинской микробиологии.

Еще один род в семействе *Enterobacteriaceae*, включающий патогенные для человека виды, — это *Klebsiella*. Отличительной чертой представителей этого рода является наличие у них постоянно выраженной капсулы, которая позволяет этим бактериям переносить различные неблагоприятные условия. С одной стороны, типовой вид рода *Klebsiella pneumoniae* способен обитать в почвах и водоемах, с другой стороны, вызывает заболевания у высших животных и человека. Причем, судя по характеру вызываемых заболеваний, входными воротами для этого патогена могут быть слизистые оболочки различных органов. Они обладают хорошо выраженными адгезивными свойствами, обеспечиваемыми не только капсульными полисахаридами, но и специальными пилусами и белками наружной мембраны. С бактериями этого вида связывают не только поражение дыхательной системы, что отражено в видовом эпитете, но и заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Мощная капсула позволяет им частично избегать действия антител и системы комплемента, а также выживать внутри фаголизосом после фагоцитоза. Однако представители этого вида, а также близкородственного вида *Klebsiella oxytoca* не стали в ходе своей эволюции облигатными патогенами.

В основном они все-таки поражают людей с пониженным иммунным статусом и вызываемые ими заболевания не имеют четкой приуроченности к конкретным органам и системам органов.

По всей вероятности, в ходе эволюции клебсиелл от двух этих исходных видов произошли облигатные патогены, но они за это заплатились, если можно так выразиться, потерей способности хорошо выживать вне хозяина. Речь в данном случае идет о *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* и *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae* — подвидах, обитающих на слизистых оболочках верхних дыхательных путей человека и вызывающих соответственно **риносклерому** и **озену**. Эти два заболевания выражаются в медленнотекущем инфекционном воспалении носа, иногда гортани и трахеи. При этом у болеющих из-за обилия выделяемой вязкой слизи и капсульного вещества возбудителей затрудняется дыхание и происходит постепенное отмирание слизистых оболочек. Пациенты практически полностью теряют обоняние, что в какой-то мере облегчает им жизнь. Дело в том, что при озене отделения из носовой полости имеют выраженный неприятный запах, что является диагностическим признаком для этой болезни.

Заражение происходит при тесных контактах с заболевшими, поскольку клебсиеллы этих двух подвигов плохо переносят высушивание и температуры ниже 37 °С и быстро гибнут при подсыхании слизистых отделений, внутри которых они находятся. Одной из причин распространения озены в странах с тропическим и субтропическим климатом медики считают высокую влажность и высокие температуры воздуха, способствующие выживанию патогена. В странах же с умеренным климатом распространен близкий подвид *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, более устойчивый к факторам внешней среды.

Риносклерома в XIX в. была распространена в Австрии, Польше, части Украины и Беларуси и называлась болезнью хуторян. Основным контингентом болеющих действительно были жители сельской местности, не обращавшиеся за помощью к врачам вовремя из-за удаленности мест проживания и медленного развития симптомов. Болезнь начинается как обычный насморк, который постепенно переходит в хронический, но даже на этой стадии болезни большинство людей не считают такое недомогание поводом для обращения к медикам. Только при выраженном затруднении дыхания, а значит, при явно выраженной хронической инфекции, такие больные становятся пациентами. Лечение на этой стадии даже при современном уровне антибиотикотерапии протекает длительное время и, как правило, успешным оказывается при сочетании медикаментозного лечения с вакцинотерапией. Причем наилучший эффект дает применение аутовакцин, т. е. вакцин, приготовленных из штаммов, выделенных от пациента.

Риносклерома никогда не приобретала характер эпидемий и была эндемичной болезнью части Европы. Ее распространение по земному шару четко ассоциируется с миграциями ее основных носителей. В Северную Америку болезнь попала с переселенцами из Австро-Венгрии, а в Западную Сибирь — при выселении жителей Западной Беларуси и Украины вследствие политических событий XIX и XX вв. В настоящее время продолжают фиксироваться единичные случаи заболеваний преимущественно у жителей сельской местности.

В 1999 г. на основании последовательностей генов 16S рРНК в род *Klebsiella* перенесены патогены, ранее известные под названиями *Donovania granulomatis* или *Calymmatobacterium granulomatis*. Это возбудители донованиоза, или паховой гранулемы, — заболевания, передающегося половым путем. При этой болезни симптомами являются язвы на слизистой оболочке половых органов и мочеиспускательного канала, а также увеличение паховых лимфатических узлов. Ныне этот вид положено называть *Klebsiella granulomatis*. Болезнь носит эндемический характер и распространена в Индии, Папуа — Новой Гвинее, среди аборигенов Австралии, в Бразилии и Южной Африке. В остальных странах появляется с эмигрантами из указанных районов, но не распространяется широко.

В отличие от клебсиелл представители трех еще не рассмотренных родов семейства *Enterobacteriaceae* являются эпидемически опасными, и только благодаря современной медицине вызываемые ими болезни носят в настоящее время характер вспышек, а не массовых эпидемий. Прежде всего речь идет о возбудителях кишечных заболеваний из **рода *Salmonella***.

Сразу же следует отметить, что систематика этого рода до настоящего времени создавала ряд проблем, часть из которых не решены и поныне. Исторически складывалось так, что выделяемые медицинскими микробиологами штаммы оказывались неодинаковыми по своим физиолого-биохимическим характеристикам и клиническим проявлениям, и поначалу всем новым вариантам давали новые видовые названия. К середине XX в. количество этих, как тогда считалось, видов стало настолько большим, что немецкий бактериолог Фриц Кауфман, опираясь на свои исследования и на уже существующую классификацию сальмонелл по антигенам британского медика Филиппа Брюса Уайта, попытался навести порядок в этой малопригодной классификации. На основании физиолого-биохимических характеристик он разделил род *Salmonella* на четыре подрода и соотнес их с серогруппами и сероварами из системы Уайта. Так, в 60-х гг. XX в. появилась система Кауфмана — Уайта, которая используется до сих пор как основа для идентификации сальмонелл. Она совершенствовалась в течение последующих десятилетий и к 2005 г. род *Salmonella* разделили на два вида: *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Первый вид имеет большее медицинское значение, поскольку в него входит большинство (более 2500) вызывающих болезни человека сероваров. Вид разделен на шесть подвидов:

- I, *S. enterica* subsp. *enterica*;
- II, *S. enterica* subsp. *salamae*;
- IIIa, *S. enterica* subsp. *arizonae*;
- IIIb, *S. enterica* subsp. *diarizonae*;
- IV, *S. enterica* subsp. *houtenae*;
- VI, *S. enterica* subsp. *indica*.

В каждый из подвидов попадает определенное число сероваров, для которых сохраняют названия, ранее рассматриваемые как видовые. Но по рекомендациям ВОЗ и Американского общества микробиологов, чтобы подчеркнуть, что это не видовой эпитет, его положено не выделять курсивом и писать с заглавной буквы. Например, полное наименование серовара, вызывающего самый тяжелый из сальмонеллезов — брюшной тиф, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar **Typhi**.

Однако при написании статей полное название следует использовать только при первом упоминании, а затем допустимо пользоваться укороченным наименованием — *S. Typhi*.

**Брюшной тиф** возникает при попадании клеток возбудителя в тонкий кишечник, где они закрепляются на поверхности клеток эпителия и вызывают у них определяемый бактериями эндоцитоз. Пройдя через клетку эпителия без ее разрушения (подробное описание этого процесса приведено ранее в описании деятельности системы секреции третьего типа), сальмонеллы оказываются в подстилающем эпителий слое и здесь, в отличие от сероваров, вызывающих гастроэнтерит, не приводят к сильному воспалению, а перемещаются в пейеровы бляшки. Их присутствие вызывает гибель части находящихся здесь лимфоцитов и повреждению клеток эндотелия в капиллярах, что открывает им путь в кровоток. Этот этап в развитии инфекционного процесса фактически представляет собой первичную бактериемию, в ходе которой бактерии заносятся в печень, где размножаются в локализованных здесь макрофагах. Размножение внутри макрофагов возможно в силу того, что бактерии этого серовара могут противостоять факторам фаголизосомной инактивации, таким как кислородный взрыв и действие дефензинов. Размножившиеся бактерии приводят макрофаги к гибели и попадают в желчные протоки, а по ним в желчный пузырь, откуда вновь попадают в просвет кишечника, но в гораздо большем количестве, чем при первичном инфицировании. Здесь они прикрепляются к клеткам эпителия и описанный выше процесс повторяется.

В результате нескольких таких циклов размножения увеличивается число поврежденных пейеровых бляшек, возрастает выраженность воспалительной реакции, появляется боль в кишечнике, а вторичная бактериемия приводит к попаданию большого количества бактерий не только в печень, где начинает развиваться холецистит, но и в селезенку и красный костный мозг. При этом проявляются лихорадка, высокая температура, почечная недостаточность и поражение практически всех органов. Фактически бактериемия превращается в септицемию, что и определяет тяжелейшее протекание болезни с высокой вероятностью летального исхода.

Сальмонеллы сероваров *S. Paratyphi A* и *S. Schottmuelleri* вызывают соответственно **паратиф А** и **паратиф В**, которые протекают по описанной выше схеме, но в менее тяжелой форме.

Так называемые нетифозные серовары сальмонелл, например *S. Choleraesuis*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* и др., вызывают гастроэнтериты, для которых бактериемия не характерна, но зато присуще ярко выраженное воспаление эпителия кишечника и подстилающих слоев. Как правило, эти заболевания протекают легче тифоидных сальмонеллезов, но могут быть опасными для детей первого года жизни. Причем в этом случае тяжелые состояния связывают с попаданием в кровь эндотоксинов (токсинемией), появляющихся в большом количестве при распаде гибнущих в очагах воспаления клеток сальмонелл. В отличие от возбудителей тифа и паратифов, являющихся облигатными паразитами человека, эти серовары сальмонелл поражают преимущественно животных, которые и представляют собой их резервуар. Поэтому такие заболевания медики рассматривают как антропозоозы.

Во всех случаях сальмонеллезных заболеваний болеющие и выздоравливающие люди высокозаразны, что приводит к массовым вспышкам заболеваний. Чаще всего это проявляется по легким сальмонеллезам в детских дошкольных учреждениях или в стационарах неинфекционных больниц. Кроме того, именно после сальмонеллезом наиболее часто обнаруживается постинфекционное бактерионосительство.

Легкие сальмонеллезы, протекающие по типу гастроэнтеритов, часто вызываются сероварами, которые принадлежат к другим подвидам вида *Salmonella enterica*. Как правило, их резервуаром являются животные, в том числе домашние птицы. Потребление инфицированного такими бактериями куриного мяса, яиц и даже яичного порошка в последние десятилетия неоднократно становилось причиной вспышек во многих странах. Для борьбы с такими болезнями требуются усиление ветеринарного надзора и строгий контроль за нарушениями запретов на использование продукции, полученной от больных птиц.

Всемирное распространение сальмонеллезом своеобразно отражено в названиях множества сероваров, по которым можно изучать географию. Во многих случаях серовары получали названия населенных пунктов, где регистрировались вызванные ими вспышки. Примерами могут служить *S. Dublin*, *S. Moscow*, *S. Amsterdam*, *S. Zanzibar*, *S. Montevideo*, *S. Leopoldville*, *S. Bonn* и др.

В основе лечения тяжелых сальмонеллезом лежит антибиотикотерапия в сочетании с мерами по снятию интоксикации. Для сальмонелл, как и для других энтеробактерий, характерно широкое распространение множественной лекарственной устойчивости, связанной с R-плазмидами. Поэтому медики считают обязательным определение спектра антибиотикорезистентности выделяемых при вспышке штаммов как в целях эффективной терапии, так и для мониторинга распространения полирезистентных штаммов и их плазмид. Кроме того, при легких формах сальмонеллеза рекомендовано проводить лечение без антибиотиков, с помощью поливалентных сальмонеллезных бактериофагов, что уменьшает вероятность распространения множественно резистентных бактерий.

Такие же бактериофаги можно применять и для профилактики сальмонеллезом. Фагосодержащие препараты получают лица, вынужденно контактирующие с заболевшими (медперсонал, матери заболевших детей), пациенты неинфекционных стационаров при подозрении на внутрибольничную вспышку и люди, находящиеся в местах, где приходится использовать воду из неконтролируемых источников. Для профилактики брюшного тифа и паратифов используются моно-, ди- три- и тетравакцины. Последняя представляет собой сочетание антигенов *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *S. Schottmuelleri* и столбнячного анатоксина. Из моновакцин наиболее эффективной признана вакцина на основе Vi-антигена *S. Typhi*. Профилактическими мерами являются также защита источников воды и пищевых продуктов от загрязнения, немедленная изоляция заболевших, ветеринарный надзор в животноводстве, выявление и пролечивание бактерионосителей.

Сходные профилактические меры применяются и для контроля еще одной группы кишечных заболеваний — **шигеллезом**, основным из которых является бактериальная дизентерия. Ее возбудителями могут быть представители всех четырех видов рода *Shigella* — *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* и *S. sonnei*. Эти виды отли-

чаются от энтеропатогенных *E. coli* неспособностью сбрасывать лактозу, от сальмонелл — отсутствием жгутиков и наличием специфических соматических антигенов, по которым эти четыре вида отличаются и друг от друга. Штаммы первого вида при серодиагностике попадают в серогруппу А, второго — серогруппу В, третьего — серогруппу С, четвертого — серогруппу D.

Все четыре вида являются облигатными паразитами человека. Инфицирование происходит перорально при контактах с заболевшими, а также при употреблении контаминированной воды и продуктов. Для начала инфекционного процесса достаточно попадания в организм нескольких тысяч, а иногда и нескольких сотен клеток возбудителя. Это объясняется более высокой по сравнению с другими возбудителями кишечных инфекций устойчивостью шигелл к воздействию соляной кислоты желудочного сока. Пройдя желудок, шигеллы не задерживаются и в тонком кишечнике, но, оказавшись в толстом кишечнике, проявляют свою патогенность.

Установлено, что обращенная в просвет кишечника поверхность эпителиальных клеток защищена от воздействия шигелл, тогда как противоположная сторона этих же клеток, обращенная к подстилающему эпителию слою, нет. Поэтому шигеллам необходимо проникать через эпителий, для чего они используют два способа. Сначала они с помощью доставляемых системой секреции типа III Ipa-белков стимулируют являющиеся куполами пейеровых бляшек М-клетки на захват самих себя и транспортировку в пейерову бляшку. Причем проходят они через цитоплазму М-клетки не повреждаясь. Название Ipa происходит от англ. **invasion plasmid antigens**, поскольку и сами эти белки, и белки, составляющие систему секреции третьего типа, у шигелл кодируются генами, расположенными на плазмиде. После попадания в пейерову бляшку шигеллы захватываются макрофагами, но не погибают и здесь, а стимулируют интенсивную секрецию этими макрофагами провоспалительных интерлейкинов, главными из которых являются ИЛ-1 и ИЛ-8, и эйкозаноидов, преимущественно гепоксилина А<sub>3</sub>. При этом в таких макрофагах запускается апоптоз и бактерии выходят из умирающих макрофагов. Наличие высокой концентрации медиаторов обеспечивает быстрое развитие локального воспаления, при котором резко меняется проницаемость слоя кишечного эпителия для клеток крови (макро- и микрофагов) и через такой измененный эпителий более легким путем, уже между клетками, а не через них, проникают шигеллы.

Проникшие в подстилающий слой бактерии стимулируют захват себя клетками эпителия, действуя на них с базальной стороны. Здесь также задействована система секреции типа III — передаваемые через нее эффекторы вызывают перестройку цитоскелета эпителиоцита, мембрана инвагинирует в месте прикрепления бактерий, и они оказываются в образующейся фагосоме. Но, поскольку эпителиоциты не являются «профессиональными» фагоцитами, к этим фагосомам не присоединяются лизосомы, бактерии не гибнут, а с помощью Ipa-белков и лизирующих ферментов разрушают стенку фагосомы и выходят в цитоплазму. Здесь они начинают выделять специальный белок, получивший название IcsA (от англ. **intracellular spread** — внутриклеточное распространение). Этот белок появляется на одном из концов бактериальной клетки и вызывает полимеризацию актина, в результате чего нарастающие актиновые волокна продвигают изначально не-

подвижную бактериальную клетку в случайном направлении. Рано или поздно продолжающееся нарастание этих необычных элементов цитоскелета придвигает бактерию к наружной цитоплазматической мембране. Если это та сторона клетки, которая примыкает к соседнему эпителиоциту, бактерии, используя Iра-белки, проникают в него. Так нарастает количество инфицированных клеток эпителия без выхода шигелл в межклеточное пространство, где они попадали бы под действие фагоцитов, иммуноглобулинов и комплемента, а следовательно, расширяется площадь повреждаемого участка эпителия толстого кишечника, поскольку клетки эпителия начинают гибнуть под влиянием выделяемого шигеллами шига-токсина.

Шига-токсин разрушает 60S-субъединицу рибосом и блокирует тем самым биосинтез белка, одновременно вызывая в клетке переход к апоптозу. В целом на уровне организма эффект действия шига-токсина заключается в быстром развитии основных симптомов дизентерии. Во-первых, в кишечных эпителиоцитах под влиянием шига-токсина меняется структура каналов, обеспечивающих прохождение в клетку ионов натрия, возникает их дефицит и, как следствие этого, из клетки в просвет кишечника начинают выходить молекулы воды, что определяет развитие диареи как симптома. Во-вторых, вследствие гибели эпителиоцитов кишечника формируется язва, шига-токсин проникает и в клетки эпителия кровеносных сосудов в подстилающем эпителий слое, вызывая их гибель и разрывы стенок капилляров. Язва становится кровоточащей, а в жидком стуле появляется кровь; так формируются еще два основных симптома — боли в толстом кишечнике и кровавый понос. Продолжающееся воспаление привлекает сюда множество нейтрофилов, которые в больших количествах попадают в просвет кишечника. Их наличие в жидком стуле также является симптомом дизентерии.

При разрушении части клеток активно размножающихся шигелл появляется эндотоксин, представляющий собой липополисахарид их клеточных стенок. Его попадание в кровь вызывает интоксикацию, приводящую к повышению температуры, головным болям, общей слабости организма. Но бактериемии, как при тифоидных сальмонеллезах, у большинства болеющих не наблюдается. Она возможна у пациентов с выраженным иммунодефицитом.

Антибиотикотерапия бактериальной дизентерии существенно осложняется полнорезистентностью клинически значимых штаммов. Она носит плазмидный характер и быстро распространилась среди шигелл из-за их высокой реципиентной способности. Кстати, первые R-плазмиды в 50-х гг. XX в. были выделены именно из штаммов шигелл. Поэтому антибиотики первого и второго поколений практически неэффективны. Наиболее эффективными лекарствами сейчас являются фторхинолоны. Но в последние годы намечается рост выделения устойчивых к этим препаратам штаммов. Высокая цена на современные антибиотики сдерживает их применение в развивающихся странах, поэтому в этих странах количество болеющих дизентерией выше, чем в развитых. Антибиотикотерапия должна дополняться мерами по снятию интоксикации, щадящей диетой и фаготерапией, для чего существует ряд фаговых препаратов.

Работы по созданию эффективных вакцин против дизентерии ведутся уже не одно десятилетие, но до сих пор эффективной вакцины не существует. Одна из при-

чин этого заключается в том, что испытывать новые варианты вакцин приходится исключительно на человеке: адекватную модельную систему, воспроизводящую дизентерию на лабораторных животных, подобрать пока так и не удалось.

Последним из рассматриваемых родов семейства *Enterobacteriaceae* будет род *Yersinia*. Медицинское значение имеют три вида — *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia pestis*.

*Yersinia pestis* в настоящее время не доставляет медикам существенных проблем — ежегодно в мире, преимущественно в Африке, регистрируется всего лишь около 1700 случаев заболевания, связанных с этими микроорганизмами. Однако вызываемая *Yersinia pestis* болезнь **чума** до сих пор остается эквивалентом опасности инфекционных заболеваний вообще. По сути своей, это память об эпидемиях, которые периодически проявляли себя со времен Древнего Египта, принимая иногда характер пандемий, охватывающих большинство стран мира и уносящих множество человеческих жизней.

В XX в. благодаря изучению свойств возбудителя и возможных путей его попадания из природных резервуаров в популяции человека медики ни разу не позволили этой болезни проявить себя эпидемически. Основой этого стала разработка и применение жестких карантинных мер, реализуемых в случаях заболевания человека, а также постоянный мониторинг природных резервуаров чумного микроба.

Чума — антропозоонозное заболевание, поражающее кроме человека несколько сотен видов млекопитающих, большая часть которых относится к отряду Грызуны. В степных районах это суслики, тарбаганы, сурки, песчанки и др., в лесных биогеоценозах — лесные мыши, белки, полевки, в городских условиях — преимущественно крысы. В популяциях животных возбудитель распространяется обитающими на них блохами и при высоких плотностях популяций грызунов возникают эпизоотии, при которых множество животных гибнет. Контакт человека с трупами таких животных — наиболее вероятный путь заражения людей. Перенос возбудителя от животных к человеку с блохами возможен, но маловероятен. При таком инфицировании возникает наиболее легкая форма чумы — бубонная, при которой болеющие малозаразны. Осуществляя контроль за численностью грызунов и вовремя снижая ее различными способами, можно предотвращать потенциальные вспышки чумы. Поэтому меры такой профилактики осуществляются в природных резервуарах чумного микроба, которые выявлены на всех материках, кроме Антарктиды и Австралии.

При редких случаях заболевания человека его и контактных лиц немедленно изолируют, осуществляют лечение заболевших и вакцинацию бывших в контакте с больным. Помещения, где находились больные, подвергаются тщательной дезинфекции и дератизации, населенные пункты могут быть закрыты для свободного перемещения людей и транспорта. Все эти меры помогают не допустить эпидемического распространения.

Характер поражения организма болеющих зависит от путей проникновения возбудителя и формы болезни. Описаны кожная, бубонная, кишечная и легочная форма чумы, каждая из них может переходить при отсутствии лечения в генерализованную форму в виде септицемии. Распространение возбудителя через кровь по всем органам может приводить к развитию вторично-легочной формы

вне зависимости от первоначального способа инфицирования. Это имеет существенное значение, так как именно при легочной форме человек становится особенно заразным для окружающих. Кроме того, при генерализованной форме возбудитель выделяется из организма с мочой и каловыми массами. При высокой дозе возбудителя, одномоментно попадающей в организм, инкубационный период может сокращаться, а начало периода разгара болезни — сопровождаться сразу очень тяжелыми симптомами, делающими человека неспособным ухаживать за собой. Все эти причины и приводили раньше к быстрому развитию эпидемий и высокой смертности.

Такой характер поражения организма человека обусловлен наличием у *Yersinia pestis* целого набора факторов патогенности и эффективных систем их секреции. Гены, имеющие отношение к патогенности и вирулентности, располагаются как в хромосоме этих бактерий, так и на плаزمиде, что определяет варьирование природных штаммов чумы по степени вирулентности. В качестве основных факторов патогенности у *Yersinia pestis* описаны снижающий эффективность фагоцитоза поверхностный антиген F1, способствующий растворению фибрина активатор плазминогена, определяющие способность выживать внутри фаголизосом антигены V и W, подавляющие воспаление и предотвращающие фагоцитоз Yop-белки, а также несколько экзо- и эндотоксинов.

В настоящее время при вовремя начатой терапии даже при самой тяжелой легочной форме чумы летальность положено исключать, тем более что аминогликозидные антибиотики (например, стрептомицин, канамицин) имеют высокую эффективность по отношению к *Yersinia pestis*. Искусственный активный иммунитет существенно проигрывает естественному постинфекционному по продолжительности — живая вакцина, приготовленная из штамма *Yersinia pestis* EV, дает защиту только на 6 месяцев. Химические вакцины создают еще менее длительный иммунитет. Однако комплекс профилактических мероприятий, описанный выше, позволяет в настоящее время контролировать это тяжелое заболевание.

Вид *Yersinia enterocolitica* гораздо менее опасен. Штаммы этого вида вызывают кишечные инфекции в форме гастроэнтеритов, и только у людей с пониженным иммунным статусом инфекция может переходить в генерализованную форму с тяжелым протеканием. Источниками инфекции могут быть как животные, так и люди, основной путь заражения алиментарный. Наиболее часто причиной заболевания становятся контаминированные овощи, фрукты, мороженое, весной — свежая зелень. Возбудитель не только не гибнет при температуре бытового холодильника, но и может в некоторых продуктах размножаться. Возможны сезонные вспышки, приуроченные к весенне-летнему периоду, возникающие при потреблении пищи в пищеблоках предприятий и детских дошкольных учреждений.

Все вышесказанное относится и еще к одному виду йерсиний — *Yersinia pseudotuberculosis*. Однако после попадания в желудочно-кишечный тракт бактерии этого вида поражают пейеровы бляшки и далее вызывают мезентериальный лимфаденит и бактериемию. Основным резервуаром для *Y. pseudotuberculosis* являются полевки, домовые мыши и крысы, поэтому потребление сырых продуктов, имеющих следы порчи грызунами или загрязненных их фекалиями и мочой, опасно в плане заражения.

Специфическая профилактика йерсиниозов, вызываемых этими видами, не разработана. Для лечения используют антибиотики широкого спектра действия.

Следующим порядком подгруппы  $\gamma$ -*Proteobacteria* (*Gamma Proteobacteria*), в котором есть патогены человека, является порядок *Cardiobacteriales*. Этот порядок, а также семейство *Cardiobacteriaceae* и род *Cardiobacterium* созданы для одного вида – *Cardiobacterium hominis*. Интерес к этому условному патогену начал проявляться с 1962 г., когда были описаны четыре случая инфекционного эндокардита (повреждения эндотелия сердца и клапанов), причиной которых признали *Pasteurella*-подобные бактерии. В 1964 г. было подтверждено их участие в патологических процессах в сердце, что и стало основанием для выделения их в отдельный род и вид с соответствующим названием. Молекулярно-биологические исследования нуклеиновых кислот этих бактерий в начале XXI в. подтвердили обоснованность этих таксономических перестановок и закрепили существование этих таксонов в подгруппе  $\gamma$ -*Proteobacteria*.

*Cardiobacterium hominis*, как и другие члены группы НАСЕК, – нормальные обитатели слизистых оболочек ротовой полости, но при определенных ситуациях способны вызывать бактериемию, в итоге приводящую к поражениям сердца. До 2006 г. в англоязычной медицинской литературе был описан 61 достоверный случай эндокардитов, вызванный этим патогеном, что позволяет хотя бы описать симптоматику. Инфекционный процесс развивается и протекает медленно, период выраженности симптомов длится в среднем от 100 до 200 дней. Общие первичные симптомы – лихорадка, быстрая утомляемость в сочетании с недомоганием, потеря веса в сочетании с анорексией, шумы в сердце. При отсутствии терапии или ее неэффективности возможны осложнения в виде поражений почек, аритмии, нарушений в деятельности нервной системы.

Факторы патогенности и патогенез на уровне клеток эпителия изучены слабо. Антибиотикотерапия возможна, большинство штаммов чувствительны к аминогликозидам, сульфаниламидным препаратам и фторхинолонам.  $\beta$ -лактамы антибиотиков пока так же эффективны, но уже описаны два случая выделения кардиобактерий с выраженной  $\beta$ -лактамазной активностью.

Порядок *Legionellales* включает три рода, способных вызывать болезни человека. Один из них относится к семейству *Coxiellaceae* и два – к семейству *Legionellaceae*.

К роду *Coxiella* относится один патогенный для человека вид – *Coxiella burnetii* – возбудитель **Ку-лихорадки** (в англ. Q fever), которая традиционно рассматривается медиками в группе риккетсиозов. Основанием для этого является их близость к риккетсиям по способу существования: это типичные внутриклеточные паразиты, не способные расти на питательных средах. Культивируют коксиелл на куриных эмбрионах и культурах куриных и мышинных фибробластов. Однако по филогенетической классификации они попадают в другую подгруппу и оказываются родственниками легионелл.

Медики всегда отмечали, что Ку-лихорадка отличается от типичных риккетсиозов по клиническим проявлениям, патогенезу и эпидемиологии. Собственно само название происходит от английского слова «query», что в определенной трактовке и означает «неясная», «непонятная», но все же лихорадка. С вызываемы-

ми риккетсиями лихорадками ее сближает то, что это совершенно четкий зооноз. Первичный природный резервуар коксиилл — дикие животные, преимущественно грызуны, переносчиками между дикими животными и дополнительным резервуаром являются клещи (доказана, как и для риккетсий, трансвариальная передача коксиилл в популяциях клещей из поколения к поколению). При попадании, очевидно, через клещей, к домашним животным формируется второй, сельскохозяйственный резервуар. Болеют овцы, коровы, кошки, кролики, причем заражение человека от домашних животных может происходить без участия кровососущих переносчиков. Особенно контагиозными больные животные оказываются во время родов — в плаценте и родовых оболочках содержится огромное количество возбудителя. Поэтому болезнь наиболее часто встречается у фермеров, ветеринаров и сотрудников лабораторий, в которых овцы или кролики используются для экспериментов. Причем заражение может происходить не только при прямом контакте с зараженными тканями животных, но и за счет образующегося аэрозоля. В отличие от риккетсий, коксииллы, попадая из хозяина во внешнюю среду, превращаются в мельчайшие спороподобные структуры, которые можно наблюдать с помощью электронных микроскопов. В таком состоянии они легко переносят неблагоприятные условия среды, поэтому возможны следующие пути заражения: воздушно-пылевой, алиментарный (в основном с молоком и молочными продуктами), через загрязненные руки и предметы обихода.

Возбудитель попадает во внутреннюю среду через поврежденные слизистые оболочки или кожу, воспалительной реакции на месте внедрения не наблюдается. Коксииллы захватываются макрофагами и, выйдя из фагосом, размножаются в цитоплазме. По мере нарастания их количества инфекция переходит в генерализованную форму и, в отличие от типичных риккетсиозов, в острой форме может развиваться тяжелая пневмония. При переходе болезни в хроническую форму достаточно часто поражаются клапаны сердца, возбудитель может также размножаться в легких, печени, красном костном мозге и селезенке, где формируются гранулемы. Предполагается, что картина хронических Ку-лихорадок складывается из сочетания патогенеза, вызываемого факторами патогенности возбудителя, и иммунопатологических состояний, индуцируемых возбудителем через систему Т-лимфоцитов.

Изучение болезни была начато Фрэнком Бернетом в 1930-х гг. в Австралии, но теперь она не считается эндемической для этого материка, поскольку природные резервуары возбудителя были найдены во многих странах.

Постинфекционный иммунитет длительный и напряженный, базируется на иммунных ответах через Т-хелперы 1 (гиперчувствительность замедленного типа). Вакцинопрофилактика в России и постсоветских странах проводится живой вакциной Здродовского — Гениг.

Для лечения рекомендованы доксициклин, тетрациклины, хлорамфеникол. Пенициллины, аминогликозиды и другие антибактериальные вещества неэффективны в силу внутриклеточной локализации патогена.

Патогенные для человека представители семейства *Legionellaceae* в настоящее время отнесены к двум родам — *Legionella* и *Fluoribacter*.

Последний род выделен недавно на основании отличий гена 16SpPHK *Legionella bozemaniae* от подобного гена других видов легионелл, и теперь этот вид

называется *Fluoribacter bozemanae*. По способу существования этот новый вид не отличается от представителей рода *Legionella*, и его медицинская значимость сопоставима с таковой других условно-патогенных легионелл, таких как *L. micdadei* и *L. longbeacheae*. Эти виды, в отличие от более изученного *Legionella pneumophila*, крайне редко выявляются медиками при заболеваниях человека.

О том, что *Legionella pneumophila* опасна для человека, стало известно в 1976 г., когда на праздновании 200-летия Американского легиона в Филадельфии воспалением легких заболели 182 человека, из которых 29 умерли. Это повлекло за собой интенсивное исследование причин вспышки и открытие нового возбудителя инфекционных заболеваний человека. Этот вариант пневмонии получил название «**болезнь легионеров**».

Бактерии этого вида изначально являются паразитами водных одноклеточных, преимущественно амёб. Они повсеместно встречаются в водоемах с пресной водой и могут попадать в водозаборные системы даже при хлорировании воды. Этому способствуют биопленки, образуемые водными обитателями на твердых поверхностях, фрагменты которых попадают в резервуары с водой для бытового использования. Закрепление этих фрагментов на внутренней поверхности элементов водопроводных систем приводит к их обрастанию, что создает условия для размножения одноклеточных простейших и, следовательно, легионелл. Легионеллы могут выживать и размножаться внутри амёб не только при обычном хлорировании воды, но и при температурах 46–55 °С, т. е. в системах подогрева воды для душевых установок.

Попадание легионелл на кожу человека не приводит к инфицированию, заражение происходит через дыхательную систему. Вдыхание аэрозолей, создаваемых при использовании такой воды, является основной (а по данным американских медиков единственной) причиной возникновения вспышек. Поэтому потенциально опасность в плане распространения инфекции представляют системы кондиционирования с водяным охлаждением, душевые установки и фонтаны.

Для инфицирования легионеллы должны попасть в бронхи и альвеолы, где наиболее вероятен контакт с альвеолярными макрофагами. Приспособленность легионелл к обитанию внутри амёб позволяет им после фагоцитирования предотвратить слияние фагосомы с лизосомами. Для этого они используют систему секреции типа IV, с помощью которой через стенку фагосомы выделяют в цитоплазму несколько белков, действующих на контролирующие перестройки цитоскелета макрофагов регуляторные белки. В частности, мишенью для таких факторов патогенности является малая ГТФаза Rab1, которая регулирует перемещение мембранных везикул при экзоцитозе. Вследствие этого фагосома перемещается к определенным участкам шероховатой эндоплазматической сети и сливается с ними. Бывшая фагосома превращается в большую по размерам мембранную везикулу, а находящиеся в ней легионеллы переходят в особую стадию существования. У них исчезают жгутики, и они начинают интенсивно делиться. При этом они не экспрессируют никаких факторов патогенности, превращаясь в так называемую неинфекционную форму.

Когда из-за увеличения численности легионелл наступает голодание, внутри клеток легионелл появляются два белка: RelA и SpoT. Первый – при аминокислот-

ном голодании, второй — при нехватке фосфатов и ионов железа. Появление этих белков приводит к возрастанию концентрации алармона гуанозин-5'-дифосфата-3'-дифосфата (ppGpp). Алармоны — это низкомолекулярные вещества, преимущественно моно- и динуклеотиды, повышенный уровень которых сигнализирует об опасности. Они служат регуляторами экспрессии генов, и у легионелл под их контролем находятся гены, от которых зависит переход бактерий в следующую жизненную стадию. При возрастании концентрации ppGpp у них появляются жгутики и они превращаются в вирулентную форму. Мембранная везикула сливается с наружной мембраной макрофага, легионеллы выплывают из клетки и, хемотаксически перемещаясь, быстро находят новый макрофаг.

Такой образ жизни позволяет легионеллам избегать действия системы комплемента и антител, поэтому первую линию защиты от них составляют интерлейкины, выделяемые клетками крови. В частности, показано, что фактор некроза опухоли альфа и интерферон гамма могут угнетать размножение легионелл внутри макрофагов. Развивающийся дальше иммунный ответ базируется на появлении Т-хелперов первого типа, которые также продуцируют указанные интерлейкины при контакте с инфицированными макрофагами, а также привлекают другие макрофаги и Т-киллеры для их уничтожения.

Считается, что у людей с нормальным иммунным статусом организм самостоятельно справляется с легионеллами, однако у ослабленных и иммунодефицитных людей может развиваться заболевание. Это хорошо согласуется с данными статистики последних лет: из приблизительно 30 000 ежегодно фиксируемых в США случаев легионеллезом три четверти приходится на госпитальные вспышки, а при заболеваниях вне больниц страдают в основном дети и пожилые люди, а также ВИЧ-инфицированные.

При терапии эффективны препараты, способные проникать внутрь эукариотических клеток — макролиды и кетолиды, фторхинолоны и тетрациклины.

Вакцинопрофилактика не разработана, контроль за распространением заболевания сводится к проверкам систем водоснабжения на присутствие легионелл и их очистке.

В следующем порядке *Pasteurellales* все три патогенных для человека рода входят в семейство *Pasteurellaceae*.

**Род *Aggregatibacter*** включает входящий в группу НАСЕК *A. aphrophilus*, вызывающий эндокардиты, и *A. actinomycetemcomitans* (ранее *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), обитающий в ротовой полости и способный иногда вызывать периодонтит (заболевание прилегающей к зубам части десен).

**В роде *Pasteurella*** опасен для человека вид *P. multocida*. Это патоген животных и передается к человеку при тесном контакте с животными, преимущественно кошками и собаками, через повреждения кожи (например, при укусах и царапинах). Проявлением **пастереллеза** может быть поражение кожи в месте проникновения с возможностью перехода в инфекционный целлюлит, чаще всего проявляющийся на пальцах рук и ног. У людей с ослабленным иммунным статусом возможны сепсис и пневмония.

**В род *Haemophilus*** входят член группы НАСЕК *Haemophilus parainfluenzae* (постоянный обитатель дыхательных путей человека, но может вызывать эндокардиты), *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus ducreyi*.

Облигатным паразитом человека считается только *Haemophilus ducreyi*, вызывающий передающуюся половым путем инфекцию, которая называется мягким шанкром человека. Возбудитель вызывает образование язв на слизистой оболочке половых органов и прилегающих участках кожи. Язвы имеют мягкое дно и могут достигать 1,5 см в диаметре. Регистрируется также лимфаденит в ближайших лимфатических узлах.

*Haemophilus influenzae* является нормальным обитателем слизистых оболочек дыхательной системы человека, но при инфицировании вирусами (в частности, вирусами гриппа) его численность может возрасти настолько, что он становится причиной пневмоний, бронхитов, эпиглоттитов (воспаление надгортанника), отитов и даже сепсиса. При некоторых эпидемиях гриппа именно хемофиллюсы становились основной причиной смертельных исходов. Собственно, видовой эпитет в названии этих бактерий дословно переводится как грипп. Чаще заболевания проявляются у детей и лиц со сниженным иммунным статусом.

Для лечения заболеваний, связанных с хемофиллюсами, применяются антибиотики широкого спектра действия, специфической профилактики не проводится.

В порядке *Pseudomonadales* патогены человека имеются в двух семействах — *Moraxellaceae* и *Pseudomonadaceae*. В первом из них это *Acinetobacter* и *Moraxella*.

Коккобациллы вида *Acinetobacter baumannii* являются почвенными микроорганизмами, которые эффективно образуют биопленки на твердых поверхностях. Очевидно, это свойство стало основой их выживания на медицинском оборудовании и, как следствие этого, их причастности к внутрибольничным инфекциям. Здоровые люди практически не поражаются этими бактериями, но у ослабленных неинфекционными болезнями пациентов они могут вызывать постоперационные и постожоговые заболевания кожи, пневмонию (у пациентов с аппаратами для искусственного дыхания), бактериемию и даже менингит. Чаще всего это наблюдается в военных госпиталях при лечении тяжелораненых.

*Moraxella catarrhalis* — вид, входящий в нормальную микробиоту верхних дыхательных путей человека, и до начала 1980-х гг. эти бактерии не относили к патогенам. Однако в настоящее время считается окончательно доказанной их причастность к заболеваниям детей младшего возраста и людей с иммунодефицитами. У детей чаще всего они вызывают воспаление среднего уха, а у взрослых — синуситы, бронхиты, пневмонии и сепсис.

Патогенным представителем семейства *Pseudomonadaceae* после переноса ряда видов в отдельный род *Burkholderia* теперь считается один вид *Pseudomonas aeruginosa*. Связанные с этими бактериями поражения открытых раневых поверхностей, сопровождаемые гнойными отделениями необычного цвета, стали основанием для употребляемого медиками тривиального названия этого вида — синегнойная палочка. Псевдомонады этого вида также способны контаминировать длительно используемое медицинское оборудование, образуя биопленки на внутренней поверхности катетеров и шлангов в аппаратах искусственного дыхания. Госпитальные вспышки, вызываемые синегнойной палочкой, стали в конце XX в. почти обычным явлением при нарушениях санитарного режима. У ослабленных пациентов поражения, вызываемые псевдомонадами, могут охватывать дыхательную и мочевыделительную системы, а в особо тяжелых случаях могут вызывать сепсис с поражением практически всех органов.

Терапия эффективна только при использовании антибиотиков последних поколений, поскольку полирезистентные клинические штаммы *P. aeruginosa* встречаются все чаще и чаще. Специфическая профилактика не разработана.

В порядке *Thiotrichales* в семействе *Francisellaceae* патогенными для человека являются бактерии *Francisella philomiragia*, *Francisella tularensis* и *Francisella tularensis* subsp. *novicida*.

*Francisella philomiragia* и *Francisella tularensis* subsp. *novicida*, ранее относимые к роду *Yersinia*, способны вызывать сепсис у людей с иммунодефицитами и изучены пока недостаточно. В отличие от них бактерии *Francisella tularensis* известны с 1912 г. как возбудители специфического заболевания **туляремия**.

Эта болезнь относится к типичным антропозоонозам, резервуаром возбудителя служат лесные грызуны, среди которых причиной заболеваний человека чаще всего становились ондатры и бобры, поэтому эта болезнь в Северной Америке называлась болезнью охотников. Заражение человека происходит прежде всего при прямом контакте с трупами больных животных, возможно при употреблении инфицированной воды и пищи, а также трансмиссивным путем через кровососущих членистоногих. От человека к человеку болезнь, как правило, не передается.

После проникновения в организм человека через слизистые оболочки или кожу францизеллы инфицируют макрофаги и, размножаясь в них, заносятся в лимфатические узлы. Внутриклеточное размножение зависит от наличия хорошо выраженной капсулы и фермента цитрулинуреидазы. Из пораженных лимфоузлов возбудитель проникает в кровь, вызывая бактериемию. При распаде клеток францизелл появляется распространяемый кровью эндотоксин, представляющий собой липополисахарид клеточной стенки. Общее поражение организма человека проявляется в нарушениях функций легких, печени, селезенки и красного костного мозга. Без лечения смертность от туляремии достигала 60 %. Даже при современной антибиотикотерапии летальность может составлять 2 %.

Хотя болезнь не имеет эпидемического распространения, она относится к категории А (самой высокой) в списке потенциально опасных в случае биотерроризма. Основой для этого являются разработки аэрозольной формы возбудителя туляремии как биологического оружия сначала японскими военными в годы войны в Маньчжурии, а затем и в СССР по программе «Биопрепарат». Эффективность такого оружия оценивалась так: для развития заболевания достаточно попадания в легкие двух клеток специально отселектированного штамма.

Иммунный ответ развивается по схеме гиперчувствительности замедленного типа, что позволяет использовать при постановке диагноза кожную пробу с тулярином — взвесью убитых клеток францизелл. Разработанная в СССР в 40-е гг. XX в. живая вакцина Гайского — Эльберта используется для прививания людей в районах, где имеются природные резервуары возбудителя.

В терапии эффективными оказываются аминогликозиды, но в последние годы предпочтение отдается ципрофлоксацину и доксициклину.

Самым эпидемически значимым патогеном из группы  $\gamma$ -*Proteobacteria* (*Gamma Proteobacteria*) является *Vibrio cholerae*, относящийся к семейству *Vibrionaceae* из порядка *Vibrionales*. Это **этиологический агент холеры** — заболевания, которое, как и чума, во многих языках мира носит уже нарицательный характер и обозначает что-нибудь нехорошее.

Причины этого заключаются в том, что эта поражающая желудочно-кишечный тракт болезнь известна с незапамятных времен. Эпидемии холеры зафиксированы в исторических документах различных народов, начиная с самых древних. Причем по мере роста народонаселения холера распространялась по земному шару и принимала характер пандемий. По мнению медиков, документально подтвержденными можно считать семь пандемий, последняя из которых началась в 1961 г.

Источником холеры и ее постоянным очагом считается полуостров Индостан, где в густонаселенных районах по берегам Ганга и Брахмапутры эта болезнь не прекращалась никогда. Причем здесь холера носит характер эндемической инфекции, которая поражает в основном детей до 10 лет. Эта возрастная зависимость объясняется просто — у более старших по возрасту уже имеется приобретенный в детстве постинфекционный иммунитет. При распространении холеры на другие территории возрастная зависимость исчезает — болеют все независимо от возраста.

Возбудитель холеры был выделен Р. Кохом в 1882 г., но по мере его изучения уже в XX в. выделяемые штаммы *Vibrio cholerae* стали разделять на биовары в зависимости от тяжести протекания болезни у людей. Высокопатогенными для человека в настоящее время считаются *Vibrio cholerae* bv. *cholera* и *Vibrio cholerae* bv. *eltor*. Последний биовар был выделен в 1906 г. из патологоанатомического материала умершего на Синайском полуострове паломника на карантинной станции в городе Эль-Тор, но затем был выделен в Индонезии и на полуострове Индостан. С применением серотипирования выяснилось, что оба биовара относятся к серогруппе O1, но достаточно хорошо отличаются по дополнительным антигенам. Это позволило установить, что биовар Эль-Тор фактически вытеснил остальные биовары на Индостане, и седьмая пандемия была обусловлена расселением из Индии именно этого варианта.

Предполагается, что пандемии возникают именно тогда, когда один биовар сменяет другой. В связи с этим медики обеспокоены появлением в южной части Индии в 1992 г. нового варианта *Vibrio cholerae* с новым соматическим антигеном O139. Этот НАГ-вибрион (так принято называть не агглютинирующиеся уже имеющимися диагностическими сыворотками новые варианты) вызвал серьезную вспышку в Индии, к нему получили сыворотку и установили, что он начал перемещаться в Бангладеш, а затем и в другие соседние страны. Причем этот вариант поражает не только детей, но и взрослых, что говорит о действительно новом антигене. Некоторые медики считают этот серовар потенциальным биоваром для восьмой пандемии холеры, которая может начаться в ближайшие годы.

Холерный вибрион колонизирует тонкий кишечник человека, прикрепляясь к эпителиальным клеткам с помощью специальных адгезивных пилосов, называемых ТСП (от англ. toxin-coregulated pilus). Необходимый для образования пилосов белок ТсрА появляется при совместной экспрессии кодирующего его гена и генов, обеспечивающих образование двух токсинов — холерогена и лабильного токсина. Основные изменения в жизнедеятельности эпителиальной клетки связывают с действием холерогена. После его проникновения в клетку активная субъединица холерного токсина связывается аденилатциклазным ферментным комплексом, расположенным на базолатеральной стороне кишечного эпителио-

цита, и рибозилирует в нем регуляторный белок G<sub>5</sub>. Это приводит к длительной активации комплекса и быстрому повышению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата.

Результатом такого изменения концентрации цАМФ является следующее. Поступление ионов натрия в клетку эпителия резко ограничивается, и она начинает экскретировать в просвет кишечника большое количество ионов хлора и молекул воды. На уровне организма такой выброс воды сразу многими клетками кишечника определяет два главных симптома холеры — мощную диарею и быстро наступающее обезвоживание организма в целом. Фактически летальный исход при холере связан именно с потерями воды, восполнить которые простым потреблением воды не удастся. Вовремя начатое внутривенное введение восполняющих потери воды и ионов растворов практически исключает летальность, однако обезвоживание может наступать настолько быстро, что в течение двух суток после начала диареи болезнь переходит во вторую стадию, при которой регистрируется снижение температуры тела, уменьшается диурез, появляются связанные с дегидратацией мышц судороги. При отсутствии пополнения потерь воды наступает холерный алгид: снижается тургор кожи, и она становится складчатой, голос становится хриплым и может пропадать совсем, температура падает до 34 °С, прекращается образование мочи и наступает холерная кома (состояние протрации, ведущее к смерти).

В некоторых случаях проявляет себя так называемая сухая холера, протекающая без диареи и рвоты. В этом случае летальный исход возможен из-за общей интоксикации организма, возникающей не под действием холерогена, а под действием других токсинов *Vibrio cholerae*.

Лечение, помимо обязательных мер по снятию дегидратации, заключается в антибиотикотерапии с использованием препаратов группы тетрациклина. В тяжелых случаях лечение дополняется введением специфических антитоксических сывороток.

У переболевших развивается выраженный постинфекционный активный иммунитет гуморального характера, надежно защищающий от вызвавшего болезнь биовара. Однако искусственный активный иммунитет существенно проигрывает естественному по продолжительности и напряженности. Ни один из вариантов вакцин (корпускулярная убитая на основе сероваров Инаба и Огава, анатоксин на основе холерогена, живая для перорального применения) не дает продолжительности иммунитета более 8 месяцев, поэтому вакцинацию начинают только при объявлении эпидемий. Исходя из этого решать проблему пандемий холеры пока можно только комплексом мер по ограничению распространения возбудителя. В такой комплекс входят своевременное (иногда и принудительное) изолирование и лечение заболевших, объявление карантинных уровней, помещение контактных лиц на обсервацию, усиление контроля за состоянием источников питьевой воды и санитарного режима в пищеблоках, в летнее время запрет на купание в пресной и морской воде.

Поддержание систем водоснабжения и канализационных систем в населенных пунктах на должном уровне обслуживания, а также хорошо осуществляемая работа противоэпидемических служб существенно снижает распространенность

заболевания и сдерживает эпидемии. Это наглядно подтвердилось во время последней пандемии 1961–1992 гг. В попавших под эпидемии экономически развитых странах болезнь проявляла себя только локальными вспышками и исчезала через два – три года. В странах с низким экономическим уровнем и низким уровнем жизни населения продолжительность эпидемий была гораздо большей, а в некоторых странах Африки и Азии возникли после пандемии локальные эндемические очаги холеры.

При стихийных бедствиях значительного масштаба (мощные землетрясения, цунами и т. п.) в странах с тропическим и субтропическим климатом противохолерные мероприятия рекомендуется проводить сразу же, не дожидаясь начала вспышек. Это связано с быстрым развитием симптомов, при которых заразность для окружающих существенно возрастает и количество заболевших одновременно может превышать несколько тысяч человек, что резко ограничивает возможность оказания помощи своевременно. Учитывая уровень летальности (без лечения она достигает 50 %), профилактические меры становятся решающими в таких ситуациях.

Филогенетическая группа *δ-Proteobacteria* (дельта-Протеобактерия) не включает в себя патогенных для человека видов, тогда как среди *ε-Proteobacteria* (эпсилон-Протеобактерия) таковые имеются. Они относятся к порядку *Campylobacterales* и попадают по нынешней систематике в два семейства – *Campylobacteraceae* и *Helicobacteraceae*.

**Род *Campylobacter*** интересен медикам из-за наличия в нем вида *Campylobacter jejuni*, вызывающего энтериты, отличимые по симптомам от типичных. До проявления собственно симптомов энтерита у инфицированных кампилобактерами людей могут наблюдаться озноб, лихорадка, головокружение и даже бред, и только потом проявляются спастические боли в животе и мощная диарея. Иммунный ответ против этого возбудителя также своеобразен – при его развитии может проявляться состояние, близкое к аутоиммунной патологии. У пациентов регистрируются боли в суставах или даже синдром Джулиана – Барре (иммунозависимая полиневропатия, вызванная демиелинизацией корешков спинномозговых нервов). По данным на 2013 г. около 30 % случаев развития этого синдрома связано с кампилобактериозами.

Еще один вид – *Campylobacter fetus* – способен вызывать септические состояния у новорожденных и лиц пожилого возраста с выраженными иммунодефицитами. При этом кишечных симптомов у таких пациентов не наблюдается, хотя путь заражения бактериями этого вида определен как алиментарный.

Источниками инфекции являются больные сельскохозяйственные животные, при употреблении мяса и молока которых возможно заражение. Контактнo-бытовое инфицирование также зарегистрировано, при этом следует учитывать, что при температурах +4 °С патоген сохраняет жизнеспособность и вирулентность около недели.

Для лечения пациентов с кампилобактериозами рекомендованы хлорамфеникол и аминогликозиды, но в последнее время их заменяют на фторхинолоны. Вакцинопрофилактика не разработана в связи с упомянутыми выше особенностями иммунного ответа.

Представители рода *Helicobacter* близки по морфологии клеток к кампилобактерам. Наиболее важный в медицинском отношении вид *Helicobacter pylori* первоначально был назван в 1983 г. *Campylobacter pyloridis*, в 1987 г. переименован в *Campylobacter pylori*, а в 1989 г. получил свое окончательное название.

Главная особенность *Helicobacter pylori* – его способность колонизировать желудок человека и обитать в нем месяцы и годы. По современным данным половина населения земного шара инфицирована этими бактериями, но только около 15 % инфицированных действительно болеют. Возникающее через несколько недель после инфицирования заболевание квалифицируется как поверхностный гастрит, который в течение нескольких лет может перерасти в хронический гастрит и далее в язву желудка и двенадцатиперстной кишки, или же через стадию атрофического гастрита перейти в аденокарциному – злокачественное изменение слизистой оболочки желудка.

По скорости развития вызванный *Helicobacter pylori* инфекционный хронический гастрит явно попадает в группу медленных инфекций и сравним в этом плане с туберкулезом или лепрой. Сходство прослеживается и в том, что не у каждого инфицированного инфекционный процесс приводит к манифестной форме болезни. Факторами риска для развития выраженного заболевания, как и при туберкулезе, являются низкий социально-экономический статус, скученное проживание, этническое происхождение и количество инфицированных в стране происхождения человека. Вероятно, большинство людей инфицируется фекально-оральным или орально-оральным путем, скорее всего в детском возрасте. Хотя *Helicobacter pylori* можно обнаруживать в желудке людей во всех регионах мира, проявление инфекции значительно выше в развивающихся странах.

Способность хеликобактеров колонизировать слизистую оболочку желудка объясняется их морфологическими и физиологическими особенностями. Эти бактерии имеют спирально изогнутую форму клетки и высокую степень подвижности за счет пучка полярно расположенных жгутиков. Это позволяет им активно двигаться в вязкой слизи, выделяемой эпителием желудка. Набор определяющих хемотаксис рецепторов обеспечивает им постоянное возвращение в пристеночный слой и удержание в нем при попадании в желудок пищи и перистальтическом движении его стенок. В каждый конкретный момент приблизительно 20 % бактерий оказываются закрепленными на стенке кишечника, остальные свободно перемещаются в слизи. Закрепление происходит за счет специальных адгезинов, локализованных в наружной мембране. Основными из них и наиболее изученными являются BabA (от англ. **blood-group antigen-binding adhesion**) и SabA (от англ. **sialic acid-binding adhesion**), для которых есть рецепторы на клетках эпителия желудка – антиген Льюиса b ( $Le^b$ ) и антиген Льюиса x ( $Le^x$ ) соответственно. Штаммы *Helicobacter pylori* с максимальной выраженностью этих адгезинов имеют более высокую вирулентность, что указывает на важность адгезии для развития заболевания.

Выделяемую железами желудка соляную кислоту бактерии нейтрализуют путем расщепления выделяемой клетками эпителия мочевины. Причем с помощью специального белка VacA хеликобактеры вызывают секрецию мочевины из клетки, к которой они прикрепились.

Это лишь одна из функций белка VacA, получившего название «вакуолизирующий цитотоксин» из-за способности вызывать замыкание элементов эндоплазматического ретикулума с образованием вакуолей и выводить клетку эпителия на путь апоптоза. Причем действие этого токсина у высоковирулентных штаммов сочетается с действием еще одного важного фактора патогенности — белка CagA. Этот белок является продуктом гена *cagA*, который получил свое название от англ. **cytotoxin-associated gene**, т. е. ген, ассоциированный с цитотоксином, а именно — с VacA.

Кодирующий белок CagA ген располагается в одном фрагменте хромосомы с генами, кодирующими белки системы секреции типа IV (T4SS), и экспрессируются эти гены совместно после прикрепления бактериальной клетки к поверхности клетки хозяина. Возникшая система секреции доставляет CagA-белок непосредственно в цитоплазму эпителиальной клетки, что влечет за собой ряд изменений в состоянии клетки. CagA обладает фосфорилазной активностью и, оказавшись внутри клетки, запускает несколько сигнальных путей, модифицируя (переноса остаток фосфорной кислоты с АТФ на тирозиновые остатки) некоторые белки. Итог этих событий — нарушение плотного прикрепления клетки к соседним клеткам эпителия и начало подготовки клетки к делению.

Кроме того, установлено, что штаммы с высоким уровнем экспрессии гена *cagA* (так называемые CagA<sup>+</sup>-штаммы) вызывают более сильное воспаление слизистой оболочки желудка, чем штаммы с низким уровнем его экспрессии. Хотя механизм такого действия белка CagA не установлен, зафиксировано значительное повышение уровня провоспалительного интерлейкина 8 (ИЛ-8) у пациентов, инфицированных CagA<sup>+</sup>-штаммами.

В то же время известно, что при вызываемом *Helicobacter pylori* поверхностном гастрите, который считается первой стадией заболевания, уровень воспалительного ответа значительно ниже, чем при воздействии патогенных бактерий других видов, например, из родов *Vibrio* или *Shigella*. С точки зрения медиков, именно это определяет характерную для *Helicobacter pylori* персистенцию (длительное выживание в организме хозяина), длящуюся месяцами и годами. Это связывают с особенностями липополисахаридов наружной мембраны хеликобактеров, введение которых в очищенном виде лабораторным животным вызывает значительно более слабую воспалительную реакцию. Но, кроме этого, возможным объяснением этого парадокса может быть одновременное воздействие на клетки эпителия фактически противоположных по вызываемым эффектам белков CagA и VacA. Как указывалось выше, VacA-белок готовит клетку к апоптозу, который происходит без развития воспалительной реакции в организме, тогда как белок CagA готовит ее к делению и повышает количество провоспалительных цитокинов. Предполагается, что *Helicobacter pylori* умело регулирует уровень воздействия двух этих токсинов в ходе инфекционного процесса, что также неплохо объясняет различия в двух возможных продолжениях первичного гастрита, вызываемого этими бактериями. Как установлено медиками, это может быть либо атрофический гастрит, переходящий в язву желудка (т. е. отмирание слизистой оболочки и нижележащих тканей со всеми симптомами сильного воспаления), либо онкологическое заболевание — аденокарцинома желудка (т. е. усиленное деление клеток, а не их гибель).

Следует отметить, что причастность *Helicobacter pylori* к развитию таких поражений желудка не сразу была признана медиками. Прошло десять лет с момента опубликования первой работы Барри Маршалла и Робина Уоррена (1983) до признания ВОЗ бактерий вида *Helicobacter pylori* канцерогенным агентом категории А, т. е. высшей категории (1994), и еще десять лет – до вручения этим австралийским ученым Нобелевской премии за совокупность работ по изучению данных патогенов (2005).

В настоящее время при лечении пациентов с гастритами или язвами желудка и двенадцатиперстной кишки проводится анализ на присутствие *Helicobacter pylori* либо путем окрашивания взятых образцов эпителия и определения в них уреазной активности, либо без биопсии с помощью дыхательного уреазного теста, основанного на введении в желудок радиоактивно меченой изотопом  $^{14}\text{C}$  мочевины.

Лечение проводят сочетанием антибиотиков пенициллинового ряда (кларитромицин и амоксициллин) или же сочетанием тетрациклинов и метронидазола (синтетический аналог природного антибиотика азомицина).

Разработка профилактических и терапевтических вакцин ведется в ряде стран, но их применение пока не начато. Предполагается использовать прошедшую испытание на лабораторных животных вакцину на основе уреазы *Helicobacter pylori* для прививания детей в районах с эндемичным распространением возбудителя.

Следующим важным в медицинском отношении таксоном является класс *Spirochaetes* из отдела *Gracilicutes*. Во входящем в данный класс порядке *Spirochaetales* четыре семейства включают в себя патогенных для человека представителей.

Особенность всех спирохет – спиральная форма клеток, обусловленная наличием сократимых аксиальных нитей, расположенных под клеточной стенкой. Сокращение этих нитей приводит спиральную клетку в движение за счет динамического изменения расстояния между витками спирали. При этом спирохеты – типичные грамтрицательные бактерии, а не одноклеточные животных типа Простейшие, как считали в начале XX в.

В фиксированных препаратах спирохеты прокрашиваются не очень хорошо и часто теряют характерную для них морфологию, которая особенно четко видна при темнопольной и фазово-контрастной микроскопии.

Из семейства *Leptospiraceae* медикам интересен один вид *Leptospira interrogans*, имеющий множество сероваров, иногда рассматриваемых как подвиды. Болезни, вызываемые разными сероварами, очагово распространены по всему земному шару, но практически всегда связаны с сельской местностью. Лептоспирозы – типичные антропозоонозы, носителями возбудителя служат как дикие (в том числе мыши и крысы), так и домашние животные – чаще всего свиньи и коровы. Возбудитель выделяется из организма больных животных преимущественно с мочой, попадание которой в водоемы, питьевую воду или на продукты питания приводит далее к заражению человека.

Во внутреннюю среду человека возбудитель проникает через слизистые оболочки пищеварительной системы или через поврежденную кожу и слизистую оболочку глаз. Лептоспирозы могут отличаться по симптоматике, но при этом имеют ряд общих черт: стадию бактериемии и обязательное поражение почек и печени, где возбудитель концентрируется во второй стадии инфекционного процесса.

Примерно в половине случаев следствием поражений печени становится желтуха, что отражено в названиях некоторых лептоспирозов (например, англ. rat catcher's yellows, что вольно переводится как желтуха охотников на крыс). В большинстве случаев в названиях отражена территориальная привязанность конкретного лептоспироза и другая характерная общая черта — лихорадка с теми или иными особенностями: семидневная лихорадка, лихорадка нанукаями, кейнфилдская лихорадка. Один из наиболее известных лептоспирозов назван в честь описавшего его немецкого исследователя Адольфа Вейля болезнью или синдромом Вейля (от англ. Weil syndrome). В русскоязычной литературе эту же инфекцию называют болезнью Васильева — Вейля в честь Н. П. Васильева, ученика С. П. Боткина, который доказал, что этот вариант желтухи связан именно с лептоспирами.

При соблюдении санитарно-гигиенических требований люди не являются распространителями инфекции, поскольку возбудитель выделяется преимущественно с мочой. Профилактика лептоспирозов базируется на борьбе с грызунами, зооветеринарных мероприятиях и защите источников водоснабжения от загрязнений. В некоторых районах проводится специфическая профилактика с использованием убитой корпускулярной вакцины из четырех основных сероваров *Leptospira interrogans*.

Лечение осуществляется с помощью антибиотиков широкого спектра действия (преимущественно пенициллинового ряда) в сочетании со средствами снятия симптомов.

В следующем семействе порядка *Spirochaetales* — сем. *Spirochaetaceae* — медицинское значение имеют представители двух родов: *Borrelia* и *Treponema*.

Наиболее известным боррелиозом является лаймская болезнь, или **Лайм-боррелиоз**. Возбудитель этого заболевания, *Borrelia burgdorferi*, по морфологическим и другим характеристикам относится к антропоозоонозным спирохетам со всеми их характерными чертами, но его переносчиками служат клещи, через укусы которых они попадают к человеку. Название болезни происходит от г. Лайм в США, где эту болезнь впервые описали в 1975 г. как вспышку артритов неясной этиологии, а видовой эпитет в названии возбудителя присвоен в честь американского микробиолога, описавшего возбудителя в 1981 г.

Первой стадией заболевания считается мигрирующая эритема — покраснение в месте укуса и появляющаяся в виде расползающегося кольца характерная красная сыпь на коже. Этот симптом проявляется через 3–7 дней пребывания клеща на коже, чему в настоящее время найдено объяснение.

Показано, что в теле клеща или его нимфы возбудитель находится в покоящемся состоянии, будучи прикрепленным к клеткам эпителия кишечника. Адсорбция на стенках кишечника клеща определяется расположенным на плазмиде геном *ospA*, продукт которого является главным белком наружной мембраны. При попадании в кишечник крови млекопитающих под воздействием ее компонентов и температуры происходит экспрессия ряда генов, расположенных на других плаزمиде (геном боррелий состоит из небольшой линейной хромосомы и 22 линейных и кольцевых плазмид), в том числе гена *ospC*. Кодированный этим геном белок OspC замещает в наружной мембране белок OspA, а экспрессия *ospA*-гена репрессируется. После этого боррелии начинают интенсивно размножаться, проникать

(вероятно, с помощью белка OspC) через стенку кишечника клеща и перемещаться в его слюнные железы, откуда и попадают в кожу человека.

Из этих недавно полученных сведений следует очень важный вывод: если клеща обнаружить и удалить в течение 1–2 сут, то заражения человека не произойдет.

Вторая стадия заболевания, проявляющаяся через недели и месяцы, — следствие бактериемии и поражения внутренних органов: сердца (кардиты), мозга (менингиты), суставов (артриты). При этом возможны и вторичные поражения кожи с характерной сыпью (эритема).

При отсутствии лечения возможна третья стадия заболевания: артриты во всех суставах, Лайм-энцефалопатия, атрофические хронические акродерматиты.

К настоящему времени добавлены важные сведения и по экологии возбудителя Лайм-боррелиоза. Установлено, что из постоянного природного резервуара — организмов лесных мелких грызунов — возбудители попадают к человеку через нимф клеща или со взрослыми клещами. Для развития данного вида клеща (*Ixodes scapularis*) необходимы определенные условия. На грызунов попадают развивающиеся весной из неинфицированных боррелиями яиц личинки (американские медики считают теперь доказанным, что трансвариального переноса возбудителей не происходит) и на лесных мышах превращаются в нимфы. В это время и происходит их инфицирование боррелиями. Нимфы переносят их в популяциях мышей и могут заражать человека, обычно в конце весны. Часть нимф успевают превратиться во взрослых клещей этим же летом, которые могут попадать на человека в конце лета и осенью. Эти клещи к концу осени должны попасть на оленей (или других лесных копытных) и перезимовать на них. Ранней весной клещи откладывают неинфицированные яйца. Часть нимф зимуют в покоящемся состоянии, и вместе с ними зиму переживают боррелии. Попадание таких нимф на человека возможно с начала весны. Таким образом, время и возможности инфицирования людей зависят от наличия и количества не только грызунов, но и лесных копытных, которых благодаря природоохранным мерам стало к концу XX в. существенно больше. По всей вероятности, это и стало причиной (в сочетании с модой проводить часть отдыха в лесных массивах и широким распространением личных автомобилей) возрастания числа случаев Лайм-боррелиозов в развитых странах.

Лечение осуществляется с помощью антибиотиков, для взрослых рекомендован доксициклин, для детей — амоксициллин. Схема антибиотикотерапии зависит от стадии заболевания, при тяжелых проявлениях симптомов на второй стадии сочетают внутривенное введение антибиотика с пероральным.

Кроме *Borrelia burgdorferi* в Европе могут вызывать Лайм-боррелиоз могут еще два вида боррелий: *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii*. Претендуют на эту роль еще 4 вида боррелий из определенных областей Азии и Америки, но их причастность именно к этому боррелиозу еще требует дополнительных доказательств.

Из возбудителей других боррелиозов следует выделить известный с 1868 г. вид *Borrelia recurrentis*, с которым уже к концу XIX в. связали заболевание, известное как **эпидемический возвратный тиф**. Российский врач Г. Н. Минх в 1874 г. ввел себе кровь пациентки с возвратным тифом, перенес это заболевание и тем самым пытался доказать возможность переноса возбудителя кровососущими насекомыми. В дальнейшем его предположение было доказано: возбудитель возвратного тифа

действительно распространяется от человека к человеку вшами и постельными клопами.

Симптоматика возвратного эпидемического тифа характеризуется лихорадкой, нарушениями кровообращения, сильными головными болями, иногда поражениями внутренних органов. Возбудитель размножается преимущественно в цитоплазме фагоцитов, после гибели которых в кровь попадает большое количество эндотоксинов. Из крови боррелии быстро элиминируются, интоксикация уменьшается, приступ болезни отступает. Но затем размножившиеся в клетках бактерии становятся причиной следующего приступа.

*Borrelia recurrentis* считается облигатным паразитом человека, но сходные по патогенезу заболевания вызывают еще несколько видов, попадающих к человеку от животных через укусы клещей из рода *Ornithodoros*. Эти клещи опасны для человека на всех стадиях своего жизненного цикла и могут передавать возбудителя болезни в рядах поколений через откладываемые яйца (трансовариальный перенос). Эпидемического распространения в популяциях людей не происходит, поэтому болезнь называется «эндемический возвратный тиф». Он же фигурирует в медицинской литературе под названием «клещевой возвратный тиф», а его возбудителями являются *Borrelia duttonii*, *Borrelia hermsii*, *Borrelia parkerii*, *Borrelia caucasica*, *Borrelia persica* и еще около 10 видов в зависимости от места распространения.

Лечение всех вариантов возвратного тифа осуществляют антибиотиками тетрациклиновой и пенициллиновой групп. Вакцины не разработаны, профилактика сводится к борьбе с клещами.

В этом же семействе *Spirochaetaceae* имеется род *Treponema*. Около десятка видов этого рода описаны как обитатели слизистой оболочки рта и эмали зубов, но доказательно условно-патогенный из них только возбудитель периодонтита *Treponema denticola*.

Однако один из видов этого рода, *Treponema pallidum*, имеет широкую известность как возбудитель венерического заболевания с медленным протеканием и тяжелыми последствиями — **сифилиса**. Собственно сифилис вызывает конкретный подвид этого вида *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. Три других варианта вызывают эндемичные для ряда тропических стран болезни: фрамбезию (возбудитель *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*), пинту (*Treponema pallidum* subsp. *carateum*) и беджель (*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*). И фрамбезия, и пинта, и беджель становятся по симптоматике похожими на хронический сифилис только на поздних стадиях развития, а начинаются, как правило, при попадании спирохет на поврежденную кожу при непосредственном контакте с больными и развиваются как кожные болезни. Все три заболевания в целом менее тяжелые, чем сифилис, и практически не переходят во что-то похожее на наиболее тяжелую третичную форму сифилиса.

Собственно сифилис передается преимущественно половым путем, и первая стадия заболевания (первичный сифилис) выражается в появлении язв на половых органах — так называемый твердый шанкр. Эти повреждения заживают спонтанно за 25–26 недель, но за это время возбудитель успевает переместиться по кровотоку во многие органы и закрепиться в них. Результат этого проявляется через 3–6 недель после исчезновения шанкра: регистрируются поражения большинства

лимфатических узлов, печени, суставов, мышц, а также кожи и слизистых оболочек по всему телу. Выражение симптомов вторичного сифилиса могут быть столь различными, что медики называют сифилис «великим имитатором», но приблизительно у четверти болеющих по всему телу появляются язвы на коже, которые сохраняются около года. Подтверждением того, что наблюдаемые поражения действительно связаны с *Treponema pallidum*, дают серологические реакции, в ходе которых в крови болеющих обнаруживаются антитела, специфичные к антигенам бактерий этого вида. Здесь следует отметить, что сероположительными в таких реакциях являются люди, переболевшие фрамбезией, пинтой или беджелем.

Выход из вторичного сифилиса непредсказуем: приблизительно у трети болеющих симптомы сами по себе исчезают и человек излечивается. Но у остальных болезнь переходит в латентный период, спирохеты остаются в организме на неопределенно долгий период (3–30 лет), и затем проявляется третичный сифилис — также с различными симптомами, среди которых поражения нервной системы (общий паралич, сумасшествие, спинная сухотка), системы кровообращения (повреждения стенок сосудов и остановка сердца) и других органов (резиноподобное перерождение кожи, костей, печени, половых желез). Естественно, что все это становится причинами смерти пациентов с третичным сифилисом.

Еще одну проблему создает врожденный сифилис, поскольку возбудитель может передаваться через плаценту. Несмотря на лечение, только в США, где такие случаи регистрируются, ежегодно рождаются тысячи детей с этим заболеванием, но медики уверены, что случаев утробного инфицирования гораздо больше, что невозможно оценить из-за ранней смерти плода еще до рождения. Симптомы врожденного сифилиса также очень различны: преждевременные роды, задержка внутриматочного развития, поражения различных органов (селезенки, легких, печени), проявляющиеся в возрасте 2 лет деформации лица и зубов (так называемые клыки Хатчинсона и тутообразные моляры). Реже встречаются глухота, артриты и изменения костей ног (так называемые сабельные голени). Рождение таких детей тем более ужасно, что врожденный сифилис полностью предотвратим пролечиванием матерей антибиотиками пенициллинового ряда на ранних стадиях беременности. Это еще раз говорит о необходимости ведения беременности с обязательным участием медиков, которые обязаны проверить будущую мать на инфицированность.

Несмотря на открытие *Treponema pallidum* в начале XX в., этот возбудитель пока остается самым неизученным во многих отношениях. До сих пор неясно, с помощью каких факторов патогенности он повреждает клетки эпителия на первом этапе, почему проявления первичного сифилиса исчезают сами по себе, где размножается патоген внутри организма, почему проявляющийся иммунный ответ не приводит к элиминации возбудителя из организма, чем вызваны поражения на стадии третичного сифилиса. Все эти невыясненные вопросы являются следствием того, что возбудитель сифилиса так и не научились культивировать на питательных средах и не подобрали никакой адекватной модели из лабораторных животных. По этим же причинам создать вакцины против этого заболевания пока не удавалось.

Есть надежда, что разобраться с загадками *Treponema pallidum* поможет секвенирование генома и клонирование генов в системе *E. coli* с последующей их экс-

прессией и наработкой специфических белков трепонем для изучения их характеристик.

Лечение сифилиса пытались начать еще в конце XIX в.: ртутная серая мазь, предложенная И. И. Мечниковым и Э. Ру для наружного лечения первичного сифилиса, сальварсан (он же «препарат 606», или арсфенамин) П. Эрлиха в 1910 г., затем препараты на основе висмута давали хоть какой-то эффект в отношении этой на то время неизлечимой болезни. Но все эти лекарства были высокотоксичными для пациентов, а курсы лечения низкими дозами должны были быть продолжительными. Это тогда появилось характеризующее такое лечение полушутливое выражение «одна ночь с Венерой, остаток жизни с Меркурием» (меркурий — одно из названий ртути в некоторых европейских языках). Предпринимались попытки лечения сифилиса путем создания и поддержания у пациентов с тяжелым сифилисом (нейросифилис) высокой температуры тела, для чего таких пациентов внутрикожно заражали стрептококками. Эксперименты такого рода были прерваны из-за заражения стрептококками окружающих, после чего стрептококков сменили на малярийного плазмодия, что также не приводило к излечиванию.

Только с появлением пенициллина лечение сифилиса стало реальностью. Пролечивание пациентов с первичным сифилисом осуществляется в течение недельного курса, со вторичным — в течение 20 дней. В настоящее время болезнь не имеет широкого распространения и ограничивается определенными группами риска. Хотя периодически в некоторых странах, как это было с середины 1980-х до середины 1990-х гг. в США или приблизительно в этот же период в постсоветских странах, включая Беларусь, численность болеющих сифилисом возрастает, но затем возвращается к обычной. Одним из решающих факторов в борьбе с этой болезнью медики считают социальный фактор, что подтверждается соответствующими статистическими исследованиями.

Третье семейство порядка *Spirochaetales* в настоящее время называется *Brachyspiraceae* (ранее называлось *Serpulinaceae*), включает ряд видов рода *Brachyspira*, которые вызывают кишечные заболевания у домашних животных, преимущественно у свиней и кур. Для двух видов — *Brachyspira pilosicoli* (ранее *Serpulina pilosicoli*) и *Brachyspira aalborgi* — показана способность колонизировать толстый кишечник человека с развитием диареи и ректального кровотечения. Поражаются в основном люди из групп риска (ВИЧ-инфицированные, мужчины-гомосексуалисты и представители бедных слоев населения в развивающихся странах), широкого распространения эти болезни не имеют.

Имеющим медицинское значение представителем семейства *Spirillaceae*, еще одного семейства порядка *Spirochaetales*, является *Spirillum minus*. Отличительная черта спирилл — наличие расположенных на обоих концах спирально закрученной клетки пучков плетевидных жгутиков, что не характерно для спирохет. Из-за этого их рассматривают то в классе  $\beta$ -*Proteobacteria*, то в классе *Spirochaetes*. Кроме того, болезнь человека, которую связывают с этим видом, в медицинской литературе фигурирует под названием «**болезнь крысиного укуса**» (от англ. rat-bite fever), и до сих пор не решен вопрос о ее переименовании. Дело в том, что хейверхиллская лихорадка в США и болезнь содоку в Японии (от яп. со — крыса, доку — яд) возникают как результат укусов крыс. Однако в Америке возбудителем является *Streptobacillus moniliformis*, а в Японии — *Spirillum minus*.

Обе болезни встречаются редко, основной контингент болеющих — дети бедных городских кварталов, а также работники вивариев и научные сотрудники соответствующих лабораторий.

Вызываемый спириллами вариант болезни имеет инкубационный период около четырех недель, затем в месте укуса возникают боль и отек с выраженным покраснением, увеличиваются ближайшие лимфатические узлы, проявляются озноб, лихорадка и головная боль. В месте укуса в конце концов образуется струп.

Для лечения антропозоонозов, вызываемых как представителями рода *Brachyspira*, так и *Spirillum minus*, используют антибиотики пенициллинового ряда и тетрациклины.

В филуме *Bacteroidetes* в классе *Bacteroidia* в порядке *Bacteroidales* патогены человека имеются в трех семействах.

Семейство *Bacteroidaceae* включает многочисленный по количеству видов род *Bacteroides*. Микроорганизмы из этого рода являются самыми многочисленными из обитающих в толстом кишечнике человека грамотрицательных бактерий, плотность их популяции в микробоценозе прямой кишки составляет  $10^{10}$  клеток на 1 г содержимого. При этом, находясь в просвете кишечника, эти бактерии не способны вызывать заболевания, но при попадании в брюшную полость содержимого кишечника их вклад в развитие перитонита оказывается решающим.

Как правило, возникающий инфекционный процесс — полимикробный, и перитонит быстро переходит в абдоминальный абсцесс. Основной причиной этого медики считают быстрое размножение представителей рода *Bacteroides*, которое является как следствием их изначально большой численности в кишечнике, так и характером их анаэробности. Будучи строгими анаэробами, они, в отличие от грамположительных облигатных анаэробов, не погибают в присутствии имеющегося в перитонеальной жидкости кислорода. Попавшие вместе с ними в брюшную полость факультативные анаэробы (преимущественно представители семейства *Enterobacteriaceae*) быстро расходуют кислород и создают тем самым условия для быстрого размножения бактероидов.

Наиболее часто (около 50 % случаев) преимущественное размножение получают представители вида *Bacteroides fragilis*. Это объясняют тем, что эти бактерии не только аэротолерантны, но и могут начинать делиться при низких (наномолярных) концентрациях кислорода. Более того, они способны образовывать отсутствующие у облигатных анаэробов супероксиддисмутазу и каталазу, т. е. имеют защиту от окислительного стресса. Другие виды этого рода — *Bacteroides thetaiotamicron*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*, *B. distasonis* и пр. — реже доминируют в таких воспалительных процессах.

Еще один патоген из порядка *Bacteroidales* относится к семейству *Porphyromonadaceae*. *Porphyromonas gingivalis* обитает в норме в полости рта человека, но, будучи оппортунистическим патогеном, может вызывать клинически агрессивный гингивит (воспаление десен), который изредка переходит в острый некротический язвенный гингивит или в инфекционное поражение всей слизистой оболочки рта, губ и даже кожи лица, известное как нома, или водяной рак рта (*cancrum oris*).

Относящийся теперь к отдельному семейству *Prevotellaceae* род *Prevotella* также включает постоянно обитающие в ротовой полости виды *Prevotella dentalis*,

*Prevotella melaninogenica* и *Prevotella intermedia*. С этими бактериями связывают заболевания зубов, верхних дыхательных путей и прилегающих синусов, а также бактериемию при попадании этих бактерий в кровоток при повреждениях механического характера.

Два вида — *Prevotella bivia* и *Prevotella disiens* — обитают не в ротовой полости, а на поверхности слизистых оболочек женских половых органов, где тоже могут при дисбактериозах вызывать заболевания воспалительного характера.

Показано, что и представители других видов этого рода могут проявлять себя как оппортунистические патогены, чаще всего при попадании на травмированные участки кожи, вызывая в них нагноения.

Среди представителей класса *Flavobacteria* имеющие медицинское значение виды относятся к роду *Elizabethkingia* (порядок *Flavobacteriales*, семейство *Flavobacteriaceae*). Отличительная черта представителей этого рода — способность образовывать биопленки на твердых поверхностях, что и определило значение некоторых видов как возбудителей нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций. Показана их причастность к бактериемиям, вызванным длительным применением внутривенных катетеров и аппаратов для искусственного дыхания. Один из видов — *Elizabethkingia meningoseptica* — вызывает менингит у недоношенных младенцев и инфекции мягких тканей у лиц с иммунодефицитами.

При заболеваниях, вызываемых представителями классов *Bacteroidetes* и *Flavobacteria*, лечение осуществляется сочетанием β-лактамов антибиотиков с ингибиторами β-лактамаз, карбопенемами и метронидазолом. Причем постоянно фиксируется высокий уровень резистентности к антибиотикам у выделенных из клинического материала штаммов, обусловленный способностью бактероидов легко воспринимать плазмиды и конъюгативные транспозоны от различных видов бактерий, с которыми они контактируют в кишечнике человека.

В филуме *Fusobacteria* класса *Fusobacteriia* порядка *Fusobacteriales* семейства *Fusobacteriaceae* для медицины интересны представители двух родов — *Fusobacterium* и *Streptobacillus*.

Входящий в последний род вид *Streptobacillus moniliformis* уже упоминался ранее как возбудитель болезни крысиного укуса в США (хейверхиллская лихорадка). Симптомами этой болезни являются лихорадка, жалобы на общее недомогание, сыпь на коже и артрит на более поздних стадиях болезни. Показано, что заражение возможно не только через укусы крыс, но и контаминированную воду и пищу.

Два представителя рода *Fusobacterium* известны медикам как патогены, поражающие рот и носоглотку. Один из них — *Fusobacterium necrophorum*, который достаточно часто вызывает острые и рецидивирующие ангины, тонзиллярные абсцессы и реже, как их продолжение, бактериемию в форме синдрома Лемьера (гематогенное распространение анаэробной инфекции при заглоточном абсцессе с развитием тромбоза яремной вены, легочной эмболии и сепсиса).

Второй вид, *Fusobacterium nucleatum*, связывают с пародонтитами, одонтогенными опухолями, случаями постхирургического сепсиса и заболеваниями кожи лица.

Для лечения используются метронидазол, клиндамицин, фосфомицин.

В отделе *Firmicutes*, включающем грамположительные бактерии, также имеется немало патогенов человека.

Входящий в этот отдел класс *Bacilli (Firmibacteria)* делится на два порядка — *Bacillales* и *Lactobacillales*.

В порядке *Bacillales* имеющие медицинское значение представители встречаются в трех семействах.

В семействе *Listeriaceae* это **виды рода *Listeria***. Главным из них является *Listeria monocytogenes*, обитающий постоянно в кишечнике многих видов животных, но длительное время сохраняющийся в сточных водах, сырой почве, пресной и морской воде. Такое широкое распространение этого вида в природе связывают с его способностью легко переносить существенные перепады температур, что проявляется и при его попадании на пищевые продукты. Листерии этого вида могут длительное время сохраняться на контаминированных ими овощах при температуре бытового холодильника и в то же время выживать в коровьем молоке при его пастеризации.

В последнее десятилетие отмечается возрастание роли *Listeria monocytogenes* как причины вспышек пищевых инфекций. Попадая в организм человека с потребляемыми в сыром виде овощами, преимущественно листовыми (салат, капуста) или с некипяченым молоком, листерии вызывали заболевания десятков и сотен человек одновременно. Возможно инфицирование при обработке животного сырья — здесь реализуется контактный и аэрозольный путь заражения. В редких случаях происходит передача возбудителя при половых контактах и трансплацентарный перенос от больной матери к плоду.

Входными воротами для листерий считаются слизистые оболочки пищеварительного тракта, затем они перемещаются во вторичные лимфоидные органы, откуда попадают в кровоток. В ходе бактериемии они могут оседать в различных тканях и органах, вызывая там образование листериом — небольших по размерам некротических узелков. Внешняя симптоматика может быть очень различной. Поражаются дыхательные пути и окологлоточное лимфоидное кольцо (ангинозно-септическая форма), возможны бронхиты, бронхопневмонии и плевриты. При поражении нервной системы возникают менингоэнцефалит или менингит, у беременных возможны преждевременные роды, у рожденных инфицированных детей отмечаются очень тяжелые поражения сразу нескольких систем организма. Летальность без лечения может достигать 25 %.

В последние годы у иммунодефицитных пациентов стали выявляться патологии, связанные с еще одним видом *Listeria ivanovii*. Чаще всего это энтериты с выраженной бактериемией.

Ряд медиков считают, что многие случаи листериозов остаются неучтенными, поскольку по симптоматике эти заболевания трудно отличить от целого ряда других. Только бактериологическое исследование позволяет точно установить диагноз.

В большинстве случаев листериозы хорошо пролечиваются тетрациклином, доксициклином, эритромицином. При поражениях нервной системы используются антибиотики пенициллинового ряда.

Следующее семейство порядка *Bacillales* — сем. *Staphylococcaceae* — включает **род *Staphylococcus***. Из более чем 20 видов этого рода медицинское значение имеют два: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Стафилококки этих двух ви-

дов являются наиболее приспособленными к обитанию на поверхностях тела человека бактериями, причем первые тяготеют к слизистым оболочкам преимущественно дыхательных путей, вторые предпочитают обитать на эпидермисе кожи. Кроме того, они относятся к одним из наиболее устойчивых к факторам среды – неспорообразующим бактериям и могут выживать достаточно длительное время на неувлажненных поверхностях, т. е. сохраняться на окружающих человека в быту предметах. Поэтому оба вида рассматриваются, с одной стороны, как представители нормальной микробиоты человека, с другой стороны, золотистый стафилококк считается патогенным, а не условно-патогенным видом, как большинство видов нормальной микробиоты.

*Staphylococcus aureus* обнаруживается на слизистой оболочке носовой полости у 30–50 % обследуемых здоровых людей, а обследование одних и тех же лиц в течение времени показало, что около 90 % людей в течение года периодически являются носителями стафилококка этого вида. Фактически человек служит природным резервуаром для этих патогенов, способных при определенных обстоятельствах вызвать разнообразные заболевания.

Эти заболевания делятся на группы исходя из места локализации возбудителя при его проникновении во внутреннюю среду. Одна из групп – это поражения кожи и мягких тканей. Сюда входят карбункулы (гнойное воспаление группы волосяных фолликулов и прилегающих участков подкожной жировой клетчатки), фурункулы (гнойное воспаление одиночных волосяных фолликулов), инфекционные целлюлиты или флегмоны (острое разлитое гнойное воспаление подкожной жировой клетчатки), импетиго (пузырьково-гнойничковые поверхностные поражения кожи), панариций (острое воспаление кожи в районе ногтевого ложа), а также нагноения открытых раневых поверхностей различного происхождения (ожоговых, травматических, постхирургических).

Другая группа – поражения дыхательной системы, куда входят ангины (воспаления всех миндалин), тонзиллиты (воспаления небных миндалин), ларингиты (воспаления гортани), бронхиты, пневмонии, плевриты. К этой же группе относятся поражения прилегающих к дыхательной системе полостей – гаймориты, синуситы, отиты.

Вызывают стафилококки и генерализованные инфекции – бактериемию и септицемию. Последствиями бактериемии являются следующие группы заболеваний стафилококковой этиологии: кровеносная система – эндокардиты; центральная нервная система – абсцессы головного мозга, эпидуральный абсцесс (воспаление отдельных участков спинного мозга), изредка менингит; опорно-двигательный аппарат – остеомиелиты, артриты; мочевыделительная система – воспаления почек, воспаления мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

Особо рассматриваются стафилококковые токсикоинфекции. Иногда *Staphylococcus aureus* вызывают пищевые отравления, протекающие по типу гастроэнтеритов, но более частыми и опасными являются проявления токсического шока – синдром ошпаренной кожи, синдром экстремальной пирексии (лихорадка с очень резкими изменениями температуры в течение суток).

Такое разнообразие стафилококковых заболеваний объясняется максимально широким набором факторов патогенности у бактерий этого вида. Их способность

выживать и размножаться на слизистых оболочках и коже обусловлена наличием факторов адгезии к межклеточному веществу тканей человека. На поверхности клеточной стенки стафилококков имеется комплекс белков, включающий два фибронектин-связывающих белка (FnbpA и FnbpB), коллаген-связывающие белки и фибриноген-связывающие белки (так называемые фактор А и фактор В). Кроме того, они способны секретировать липазы, способные гидролизовать человеческий жир, которые помогают им выживать в волосяных фолликулах и в подкожной жировой клетчатке.

Строение клетки стафилококков позволяет им преодолевать воздействие конститутивных и индуцибельных факторов защиты человеческого организма. Большинство высоковирулентных штаммов во внутренней среде организма-хозяина образуют мощную капсулу, защищающую от фагоцитоза и действия комплемента. Пептидогликан, тейхоевые и липотейхоевые кислоты клеточной стенки стафилококков также срабатывают как факторы, усиливающие их вирулентность (факторы агрессивности). Показано, что пептидогликан стафилококков запускает альтернативный путь активации комплемента на поверхности утолщенной клеточной стенки, что приводит, с одной стороны, к бесполезному для организма расходованию белков этой системы (мембранатакающий комплекс комплемента не достигает мембраны), а с другой стороны, к появлению в большом количестве медиаторов воспаления С3а и С5а. Одновременно липотейхоевые кислоты, взаимодействуя с толл-подобным рецептором-2 макрофагов, стимулируют их на выделение большого количества провоспалительных интерлейкинов. Следствием этого является избыточное выражение воспалительной реакции, что приводит к частичной гибели собственных клеток организма в очаге воспаления.

Недавно выявлен еще один интересный эффект, связанный с липотейхоевыми кислотами стафилококков. Они могут связывать эндотоксин, образующийся при разрушении грамотрицательных бактерий, который также индуцирует выброс макрофагами провоспалительных цитокинов, действуя через толл-подобный рецептор-4. На слизистых оболочках дыхательных путей рядом со стафилококками практически всегда находятся грамотрицательные бактерии, что и позволяет стафилококкам использовать не только свои, но и чужие факторы агрессивности.

Имеющийся в клеточной стенке высоковирулентных штаммов стафилококков протеин А фактически оказывается фактором борьбы стафилококков с опсонизацией, способствующей фагоцитозу. Этот белок обладает уникальным свойством прочно связываться с Fc-частью иммуноглобулинов класса G. Как известно, именно к этой части иммуноглобулина имеются рецепторы на поверхности фагоцитирующих клеток, и нет рецепторов к Fab-частям иммуноглобулина, которые теперь находятся на поверхности стафилококка. Тем самым, условно говоря, убивается два зайца: уменьшается общее количество свободно движущихся антител и ухудшается специфическая адсорбция стафилококков на поверхности фагоцитов, т. е. их фагоцитирование. Кроме того, при активном размножении стафилококков и их частичной гибели протеин А может оказываться в свободном состоянии и прикрепляться к Fc-частям иммуноглобулинов свободных пока или уже прикрепившихся к поверхности бактерий иммуноглобулинов, тем самым также препятствуя фагоцитированию.

Стафилококки обладают широким набором секретируемых ферментов, также защищающих их от хозяина. Каталаза препятствует кислородному взрыву, гемолизины (а их может быть до 4 разновидностей у одного штамма, их называют  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токсины) разрушают мембраны не только эритроцитов, но и лейкоцитов. Имеется также специальный лейкоцидин, называемый токсином Пантона – Валентайна, эффективно убивающий нейтрофилы. Стафилококки и поробразующие токсины образуют белки, которые, олигомеризуясь, встраиваются в мембраны не только клеток крови, но и клеток эпителия различных органов (сердца, почек, кровеносных сосудов).

Имеются у стафилококков и ферменты, разрушающие межклеточное вещество тканей – гиалуронидазы, коллагеназы, эластазы, сфингомиелиназы. ДНКазы стафилококков так же, как и стрептококков, могут проявлять себя как факторы агрессивности, разрушая NETs –внеклеточные нейтрофиловые ловушки.

Традиционно среди факторов патогенности стафилококков рассматриваются и белки, защищающие их от антибиотиков. Большинство штаммов стафилококков устойчивы к антибиотикам пенициллинового ряда за счет продукции  $\beta$ -лактамаз и так называемых пенициллинсвязывающих белков. Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (в англ. аббревиатуре MRSA) в последнее десятилетие получили в развитых странах широкое распространение и создают проблемы уже не только при внутрибольничных вспышках, но и в целом в обществе. Для лечения больных с MRSA-инфекциями начали использовать новые антибиотики, однако в 2007–2009 гг. начали распространяться ванкомицин-резистентные штаммы (VRSA), часть из которых одновременно и метициллин-резистентные. Для терапии пациентов, инфицированных такими штаммами, используют химиопрепараты последних поколений, такие как линезолид, синерцид, даптомицин. Причем рекомендовано пока не применять их широко, рассматривая как антибиотики резерва, для того, чтобы предотвратить появление новых высокорезистентных уже к ним штаммов стафилококков.

Обитающие постоянно на коже человека бактерии вида *Staphylococcus epidermidis* в последнее время рассматривают как условно-патогенные микроорганизмы из-за их способности образовывать биопленки при размножении на твердых поверхностях. Инфицирование пациентов с долговременно используемыми катетерами объясняют размножением на их внутренних поверхностях попадающих туда кожных стафилококков. У пациентов урологических отделений старше 50 лет инфекции мочевыделительной системы, связанные с этим видом стафилококка, являются далеко не редкими. Описаны также связанные со *Staphylococcus epidermidis* воспаления при протезировании суставов и случаи бактериемии, возникшие после полостных хирургических операций.

В семействе *Bacillaceae* единственный облигатный патоген – это *Bacillus anthracis*. Связанная с этим видом болезнь – **сибирская язва** – является типичным антропозоонозом. Резервуаром возбудителя служат парнокопытные животные, в том числе и домашние, в силу чего заболевание чаще всего поражает людей, связанных профессионально с животноводством и переработкой получаемого от животных сырья. От человека к человеку возбудитель болезни не передается.

Болезни и людей, и животных возникают при попадании на микротравмы слизистых оболочек и кожи спор этих микроорганизмов. Связано это с тем, что при

попадании в окружающую среду с мочой и каловыми массами больных животных. Бациллы этого вида из-за нехватки питательных веществ быстро переходят в споровое состояние. Эндоспores бацилл могут сохраняться в почве, на растениях, на полученных от больных животных шерсти и коже десятилетиями и столетиями. Инфицирование человека возможно и при поедании обсемененного спорами мяса больных животных.

Болезнь может выражаться в трех основных формах — кожной, легочной и кишечной. Наиболее распространенная и средняя по тяжести протекания — кожная форма. При попадании через микротравмы в дерму споры быстро прорастают и образовавшиеся из них клетки начинают размножаться. Первичные симптомы появляются на 3–5 день в виде не болезненных зудящих папул. Через 24–36 ч на этом месте образуется пузырек, центральная часть которого подсыхает и некротизируется, формируя типичный черного цвета струп с ровными краями, вокруг которого виден отек и небольшое количество пузырьков пурпурного цвета. Болезнь проходит сама по себе, однако в настоящее время осуществляется лечение антибиотиками для предотвращения попадания бактерий в кровоток. При лечении кожная форма сибирской язвы проходит полностью и, как правило, без последствий.

Кишечная форма сибирской язвы в развитых странах встречается крайне редко, поскольку заражение происходит при употреблении обсемененного спорами мяса больного животного. Симптомы в форме лихорадки и диффузных болей в кишечнике появляются на 2–5 день, при этом возможны либо запор, либо диарея с черным или кровавым стулом. При явлениях рвоты также может наблюдаться цельная или переваренная кровь в рвотных массах. Это связано с тем, что при размножении патогена в кишечнике развивается обширное воспаление его стенок, затем некроз слизистой оболочки, изъязвление стенок и распространение бактерий в прилегающие лимфоидные образования. Смертность при этой форме очень высока из-за потери крови, токсического шока, прободения стенок кишечника и бактериемии.

Легочная форма сибирской язвы возникает после вдыхания спор и обычно проявляется у людей, работающих с мехом и шерстью (болезнь сортировщиков шерсти). Хотя споры попадают в дыхательную систему, развивающаяся болезнь не представляет собой пневмонию, и в большинстве случаев бактерии в легких не обнаруживаются. Дело в том, что попавшие в альвеолы споры фактически не прорастают, а захватываются альвеолярными макрофагами и заносятся ими в средостенные и перибронхиальные лимфатические узлы, прорастая в ходе такого перемещения. В зависимости от количества попавших в организм спор болезнь может развиваться через 1–6 дней, но при малых дозах или при неактивном захвате спор фагоцитами до появления первых симптомов может пройти несколько недель. Эти симптомы похожи на симптомы гриппа (ломота в мышцах, общее недомогание, колебания температуры), но по мере размножения бацилл в лимфоузлах возникает геморрагический медиастинит (воспаление клетчатки средостения) и расширение средостения, что фиксируется при флюорографии или компьютерной томографии легкого. При этом проявляется одышка, сильный кашель, озноб, а затем быстрое выпотевание жидкости в плевральную полость, переход бацилл в кровь, токсический шок, септицемия и смерть. У 50 % пациентов с легочной формой на-

блюдается менингит, который почти всегда заканчивается фатально даже при массивной антибиотикотерапии. Менингит при сибирской язве сопровождается массивным кровоизлиянием в мозг, так что при вскрытии он выглядит темно-красным, у патологоанатомов это называется «шапочка кардинала».

Патогенность *Bacillus anthracis* зависит от наличия двух больших плазмид. На одной из них – рХО1 – расположены гены, кодирующие два различных бинарных экзотоксина, активные субъединицы которых действуют в цитоплазме хозяйских клеток как ферменты. У отечного токсина она представляет собой кальмодулин-зависимую аденилатциклазу, которая повышает уровень внутриклеточного аденозинмонофосфата, вызывая тем самым выброс воды из клетки. Второй токсин называется летальным, и его активная часть – летальный фактор – является цинк-металлопротеазой, расщепляющей несколько белков, в том числе митоген-активируемую киназу киназ (МАРКК), от которой зависит передача внеклеточных сигналов в ядро. Чистые препараты этого токсина вызывают смерть у лабораторных животных.

Субъединицы В этих обоих АВ-токсинов получили в свое время название «протективный антиген», поскольку антитела к этим обеспечивающим прикрепление токсинов к клетке хозяина субъединицам защищают от сибирской язвы. Химические вакцины на основе этого антигена широко применяются в ряде стран для профилактики этого заболевания.

На второй плазмиде рХО2 располагаются гены, обеспечивающие образование состоящей в основном из поли-D-глутаминовой кислоты капсулы, которая защищает клетки *Bacillus anthracis* от фагоцитоза. Значение такой капсулы в патогенезе также велико, поскольку бескапсульные варианты бацилл не способны вызвать заболевание. Живые вакцины против сибирской язвы созданы на основе бескапсульных штаммов этих бактерий.

Лечение сибирской язвы проводят с помощью тетрациклинов и других антибиотиков широкого спектра действия, в последнее время предпочтение отдают фторхинолонам.

Профилактика сибирской язвы проводится прежде всего силами ветеринарных служб, поскольку болезнь от человека к человеку не передается. Поголовное прививание животных в XX в. резко сократило количество вспышек этой болезни, но при случаях заболевания животных применяются жесткие карантинные меры. Заболевшие животные уничтожаются, а трупы либо кремируются, либо захораниваются в специально оборудованных скотомогильниках. Использование мяса и шкур заболевших животных категорически запрещено. Места пребывания больных животных подвергаются дезинфекции, загрязненные спорами сибирской язвы пастбища изымаются из оборота и перепашиваются с глубиной вспашки не менее 50 см. Массовые прививки населения проводятся только по эпидемическим ситуациям, выборочно прививают людей соответствующих профессий (ветеринары, скотники, научно-исследовательский контингент определенных лабораторий).

В настоящее время интерес к этой болезни сохраняется в основном из-за угрозы биотерроризма.

В порядке *Lactobacillales*, включающем каталазоотрицательные представители класса *Bacilli*, основные медицински значимые виды входят в семейство *Streptococcaceae*.

В 1984 г. два вида из этого семейства переименовали и перенесли в семейство *Enterococcaceae*. Речь идет об условно-патогенных обитателях толстого кишечника человека *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, ранее называвшихся *Streptococcus faecalis* и *Streptococcus faecium*.

Эти два вида могут вызывать нозокомиальные заболевания у постоперационных больных и пациентов с длительно используемыми катетерами. Чаще всего это заболевания мочевыделительной системы, но у сильно ослабленных пациентов может возникать бактериемия, приводящая к эндокардитам или даже менингитам (у ВИЧ-инфицированных). Кроме того, эти виды интересны медикам как санитарно-показательные микроорганизмы, обнаружение которых при мониторинге санитарного состояния окружающей среды указывает на свежее фекальное загрязнение.

Собственно семейство *Streptococcaceae* включает в себя гораздо более значимый род *Streptococcus*, в котором несколько видов известны как патогены человека.

В описании стрептококков в медицинской литературе используются несколько названий для тех или иных групп внутри этого рода. Например, характеризуя конкретный штамм, достаточно часто пишут: «...относится к группе  $\beta$ -гемолитических стрептококков». В то же время об этом же штамме сообщается, что он является представителем группы В и принадлежит к виду *Streptococcus agalactiae*. Связано это с тем, что при идентификации выделяемых бактериальных культур с давних пор применялись несколько подходов.

В частности, при посеве стрептококков на содержащие цельную кровь питательные среды проявляется один из связанных с патогенностью признаков — гемолиз, т. е. способность разрушать эритроциты. При этом изначально красный цвет среды вокруг бактериальных колоний изменяется: либо красный цвет исчезает полностью (зона изменения окраски вокруг колонии становится бесцветной и прозрачной), либо красный цвет заменяется на зеленый. Первое связано с полным разрушением выходящего из лизированных эритроцитов гемоглобина, второе — с превращением его в метгемоглобин, имеющий зеленую окраску. Последний вариант гемолиза обозначили как  $\alpha$ -гемолиз, связанный с полным разрушением гемоглобина — как  $\beta$ -гемолиз. Опираясь на этот легко тестируемый признак, стали разделять стрептококки на негемолитические,  $\beta$ -гемолитические и  $\alpha$ -гемолитические. Последние фигурируют в литературе также под названием «зеленящие стрептококки».

Разделение стрептококков на группы с буквенными обозначениями связано с их антигенными свойствами. В 1930-х гг. американский микробиолог Ребекка Лэнсфилд систематизировала имевшиеся на то время сведения об антигенной специфичности клинических штаммов стрептококков, разделив эти штаммы по результатам реакций агглютинации с соответствующими сыворотками. Штаммы, агглютинирующиеся конкретной сывороткой, попадали в одну группу, обозначенную буквой латинского алфавита. Поскольку серотипирование выделенных культур представляет собой быстрый и удобный метод идентификации, такая система получила широкое признание и используется до сих пор. В настоящее время стрептококки по этому признаку разбиты на группы от А до U, но при этом следует помнить, что некоторые представители рода не попадают ни в одну группу.

Видовая идентификация стрептококков базируется на определении физиолого-биохимических характеристик, а в наше время – и на сравнении последовательностей ДНК, но для практических медицинских целей она имеет меньшее значение, чем разделение на серогруппы и по гемолитическим свойствам.

Наиболее известными и лучше всего изученными являются представители вида *Streptococcus pyogenes*. По схеме Лэнсфилд они все попадают в группу А, поэтому для их обозначения в англоязычной литературе применяется аббревиатура GAS (от англ. the group A streptococci). Видовое название эти стрептококки получили не случайно. Оно происходит от латинского *pyos* – гной, отсюда русскоязычное название этого вида – гноеродный стрептококк.

Связанные с бактериями этого вида болезни обычно делят на несколько групп в зависимости от локализации и характера наносимых стрептококками повреждений. Одна их групп – это поражения кожи и подкожной жировой клетчатки. При локализации возбудителя в верхних слоях кожи развивается импетиго, чаще всего встречающееся у детей, живущих в странах с постоянно влажным климатом и высокой температурой воздуха. Размножение стрептококков в более глубоких слоях дермы вызывает инфекционные целлюлиты и специфическое заболевание под названием «рожа», при котором разлитое воспаление может охватывать обширные участки и кожа приобретает красно-багровый цвет. В редких случаях проникшие через кожу стрептококки добираются до скелетной мускулатуры, вызывая некротический фасциит (разрушение соединительнотканых участков мышц) и миозит.

Вторая группа заболеваний стрептококковой этиологии – это поражения дыхательной системы и прилегающих полостей. Это адениты, тонзиллиты, фарингиты, трахеиты, бронхиты и пневмония в собственно дыхательной системе, а также синуситы и отиты в заполненных воздухом полостях костей черепа. Специфический поздний (развивающийся во второй половине периода разгара болезни) симптом скарлатины – характерная только для этой болезни сыпь на коже, по которой этот вариант ангины и отличают от остальных.

Для многих вызываемых стрептококками группы А локальных заболеваний характерны состояния токсинемии, и скарлатина – один из таких примеров. Появляющаяся по всему телу сыпь развивается под воздействием стрептококковых пирогенных экзотоксинов SPE-A, SPE-B, и SPE-C. Установлено, что SPE-A и SPE-C обладают свойствами суперантигенов и их действие на организм может стать одной из главных причин токсического шока. Чтобы отличать этот токсический шок от вызываемого стафилококками, его обозначают STSS (от англ. streptococcal toxic shock syndrome).

Особое место среди связанных со стрептококками заболеваний занимают тяжелые последствия хронических локальных инфекций. При хронических ангинах возможны постепенно развивающиеся поражения внутренних органов. По отдельности или в разных сочетаниях у таких пациентов могут проявляться поражения сердца (кардиты, изменения клапанов), сосудов (стенозы), суставов (артриты), нервов (хорея – неконтролируемое подергивание частей тела), почек (гломерулонефрит), кожи (подкожная узелковость, эритема маргинатум – особый вариант сыпи при ревматоидном артрите).

Все это медики считают проявлениями острого постинфекционного ревматизма и связывают эти поражения с длительными иммунными ответами при хрони-

ческих стрептококковых инфекциях. Даже после пролечения таких инфекций при повторном возникновении болезни стрептококковой этиологии у некоторых пациентов могут проявляться признаки ревматоидного артрита, признаки сердечной недостаточности или обострения почечной болезни. Хотя механизмы развития поражения внутренних органов не совсем понятны, все больше и больше накапливается сведений о возможном их поражении иммунной системой. У стрептококков группы А имеется ряд антигенов, которые по ряду антигенных детерминант близки к антигенам человека, располагающимся в тканях сердца, синовиальных оболочках, нейронах мозга и периферических узлах. Отмечается корреляция между антигенной специфичностью конкретных штаммов группы А и тяжести осложнений ревматоидной природы, которые возникают при инфицировании этими штаммами. Именно такие штаммы медики называют ревматогенными, причем большая часть из них имеет М-белок с определенными варибельными доменами. Но оказывается, что не у всех инфицированных такими штаммами людей возникают ревматоидные поражения. Это и не позволяет делать однозначные выводы о том, что причиной поражений является прикрепление противострептококковых антител к клеткам определенных тканей и повреждение их по механизму развития гиперчувствительности типа II (цитотоксический вариант гиперчувствительности).

В качестве причины развития острого постстрептококкового гломерулонефрита пока предполагается другой вариант гиперчувствительности — иммунокомплексная или типа III. По этой схеме в почках начинается разрушение клеток почечных канальцев из-за осаждения в них комплексов, состоящих из противострептококковых антител и стрептококковых белков, которые не успевают уничтожаться фагоцитами.

Связь описанных выше заболеваний преимущественно со стрептококками группы А объясняется наличием у них большего, чем у других видов стрептококков, набора факторов патогенности.

Во-первых, у этих бактерий имеется ряд адгезинов, прочно удерживающих их на клетках слизистой оболочки или клетках кожи. В частности, уже упоминавшийся М-протеин срабатывает также и как фактор адгезии на кератиноцитах. Наличие в составе капсулы стрептококков группы А гиалуроновой кислоты обеспечивает связывание со специфическими к этому соединению рецепторами на поверхности клеток слизистой оболочки дыхательных путей. Для связывания с межклеточным веществом тканей у стрептококков имеются фибронектинсвязывающие белки SfbI, Fba и протеин F, с помощью которых бактерии взаимодействуют с ламининами — гликопротеинами базальных мембран, располагающимися под слизистыми оболочками. Считается, что и липотейхоевая кислота клеточной стенки стрептококков обеспечивает адгезию на межклеточном веществе тканей человека.

Во-вторых, два уже упомянутых выше фактора, а именно капсула с гиалуроновой кислотой и М-протеин, эффективно защищают бактерии от фагоцитоза. Кроме того, стрептококки секретируют комплекс протеаз, среди которых есть ферменты, разрушающие выделяемые клетками хемокины (что мешает миграции нейтрофилов) и протеазы, расщепляющие антитела, что снижает эффективность действия гуморальных факторов защиты.

В-третьих, у стрептококков группы А имеется несколько различных гемолизин, часть из которых разрушают не только эритроциты, но и лейкоциты. Наиболее изученными из них являются стрептолизины S и O.

В-четвертых, у бактерий этой группы наиболее полный набор ферментов, деградирующих межклеточное вещество: коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы и дезоксирибонуклеазы (известные как стрептодорназы). Защитный эффект последних связывают с разрушением образуемых нейтрофилами внеклеточных ловушек. Особый интерес представляет фибринолизин стрептококков (стрептокиназа), который с 1970-х гг. используется как основа противотромбозных лекарственных препаратов. В настоящее время выяснилось, как именно используют стрептококки этот фактор патогенности. Стрептокиназа связывает человеческий плазминоген и тем самым формирует каталитический комплекс, который превращает плазминоген в плазмин. Затем этот плазмин связывается с поверхностью стрептококков, что позволяет им мигрировать через кровяной сгусток, продельвая себе в нем проходы.

В-пятых, уже описанные выше токсины вызывают неспецифические иммунные ответы, снижающие защитные силы организма, а иногда и приводящие к токсическому шоку.

Вторым по значимости патогеном среди стрептококков является *Streptococcus pneumoniae*. Бактерии этого вида отличаются от гноеродного стрептококка  $\alpha$ -гемолизом (т. е. относятся к группе зеленающих стрептококков) и тем, что не входят ни в одну группу по схеме Лэндсфилд. Основное связанное с этим видом заболевание – инфекционное воспаление легких, поэтому в качестве сокращенного названия этих бактерий используют термин «пневмококк».

Источник инфекции – больные люди или чаще носители из категории здоровых микробоносителей. Заражение происходит воздушно-капельным путем, и возбудитель первоначально колонизирует слизистую оболочку носовой полости. И в качестве продолжения инфекционного процесса возможны три варианта. При первом варианте инфекционный процесс может прерваться в течение нескольких дней за счет высокой активности макрофагов и вследствие ее полного удаления возбудителя из организма. Второй вариант – бессимптомное пребывание патогена на слизистой носа в течение нескольких недель или месяцев, при этом человек является здоровым бактерионосителем. Третий вариант выражается в перемещении возбудителя из носовой полости в легкие, чему способствуют факторы, снижающие общие защитные силы организма (курение, воздействие газобразных и твердых загрязнителей воздуха, злоупотребление алкоголем и наркотиками, иммунодефициты). Заболеваемость людей в группах риска значительно выше, и болезнь протекает в более тяжелой форме.

Стрептококковая пневмония проходит в 4 стадии. На первой стадии наблюдается заполнение инфицированных альвеол серозной жидкостью, в которой присутствует мало фагоцитирующих клеток. Защищенные капсулой пневмококки интенсивно размножаются, и болезнь переходит во вторую стадию. Развивается воспалительная реакция, в серозной жидкости появляется множество нейтрофилов, начинает активно действовать комплемент, чему способствует появление белков острой фазы воспаления. На уровне симптоматики этот период соответ-

стствует разгару болезни. Фактически на этой стадии определяется, будет ли болезнь прогрессировать вплоть до летального исхода, или же инфекционный процесс перейдет в третью стадию. На этой стадии в альвеолах легких наблюдается заметное уменьшение численности пневмококков и максимально большое количество фагоцитирующих клеток. Четвертая стадия — это постепенное возвращение пораженной части легкого в нормальное состояние.

Летальные исходы чаще всего связаны с развитием плеврита (заполнением плевральной полости жидкостью) или отека легкого, которые считаются осложнениями после пневмонии.

Для пневмококков характерны не только специфические антигенные свойства (они не входят в схему серотипирования по Лэндсфилд), но и своеобразные факторы патогенности. В частности, среди таких рассматривается перекись водорода, которую стрептококки этого вида способны выделять из клеток. Считается, что с ее помощью они сдерживают рост других микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек дыхательной системы, создавая себе условия для достижения высокой плотности популяции. Если такая плотность достигнута, индуцируется активность генов, от которых зависит продукция и секреция холестеролсвязывающего токсина — пневмолизина.

Совместное действие пневмолизина и перекиси водорода приводит к запуску воспалительного ответа организма, в результате чего в просвет альвеол начинает выделяться тканевая жидкость. Пневмококки используют эту жидкость как питательную среду и увеличивают свою численность. При достижении плотности популяции, соответствующей стационарной фазе роста, бактерии начинают синтезировать аутолизин — фермент, вызывающий распад их клеточных стенок. Образующиеся при таком разрушении бактериальных клеток легко диффундирующие продукты достигают тучных клеток и стимулируют их на выделение дополнительных количеств медиаторов воспаления. Это влечет за собой поступление в альвеолы новых порций тканевой жидкости, что дает возможность пневмококкам продолжать интенсивное размножение. При этом мощная капсула защищает их от фагоцитоза и действия комплемента, снижая тем самым защитный эффект воспаления. Такой способ существования стрептококков, включающий в себя аутолиз, в определенной мере объясняет тяжелое протекание вызываемых этими бактериями пневмоний.

Группу В в схеме Лэндсфилд составляют стрептококки вида *Streptococcus agalactiae*, характеризующиеся β-гемолитическими свойствами. Они обитают в толстом кишечнике человека и на слизистой оболочке женской половой системы и считаются условно-патогенными. Связанные с ними заболевания возникают у беременных женщин, при этом поражается мочеиспускательный канал, может развиваться эндометриоз (разрастание слизистой выстилки матки) и амнионит (воспаление амниотической оболочки плода). Возможно инфицирование плода при прохождении по родовым путям, при этом у части детей могут возникать тяжелые состояния по схеме менингита.

Стрептококки групп С и G вида *Streptococcus dysgalactiae* также проявляют себя как условно-патогенные бактерии, вызывая болезни дыхательных путей и нагноения мягких тканей.

Осуществляющие  $\alpha$ -гемолиз *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* вызывают системные инфекции и эндокардиты у пациентов со сниженным количеством нейтрофилов (нейтропенией).

*Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus*, обитающие на поверхности зубов, имеют прямое отношение к развитию кариеса, что связано с их способностью метаболизировать углеводы с образованием большого количества молочной кислоты.

Лечение основных стрептококковых инфекций осуществляют антибиотиками пенициллинового ряда, применяя либо десятидневный курс обычных пенициллинов, либо одноразовый прием пенициллинов пролонгированного действия. Для людей с аллергией на пенициллины они заменяются на эритромицин или другие макролиды. Широкое применение эритромицина не рекомендуется в последние годы из-за появления эритромицинрезистентных штаммов группы А.

Класс *Clostridia* из отдела *Firmicutes* включает в себя облигатные спорообразующие анаэробы, что во многом определяет характер патогенеза, связанного с представителями этого класса.

Наиболее опасные патогены человека входят в порядок *Clostridiales*, семейство *Clostridiaceae* и являются представителями **рода *Clostridium***. Из более чем 200 видов этого рода отношение к инфекциям человека имеют около 30, но большая часть из них — условно-патогенные организмы. Высокопатогенных видов всего 4, но связанные с ними заболевания являются тяжелыми по протеканию и смертельно опасными.

Вызываемые клостридиями заболевания (клостридиозы) делят на кишечные (энтеральные) и травматические.

Возбудители энтеральных клостридиозов — *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium perfringens*.

*Clostridium difficile* вышел на первое место среди поражающих кишечный тракт клостридий в последние 10–15 лет. Эти бактерии — обычные обитатели кишечника человека, по некоторым данным около 50 % здоровых людей имеют их в составе микробиоты толстой кишки. Однако их количество крайне невелико относительно численности популяций остальных членов микробиоты, поскольку у них по сравнению с другими обитателями кишечника более высокие потребности в факторах роста. Первые сведения об их патогенности появились в 1977 г. при выяснении причин тяжелого кишечного заболевания у пациента, проходившего длительный курс антибиотикотерапии. Характерной особенностью поражения кишечника этого больного было наличие язв на слизистой оболочке, которые при гистологическом исследовании были описаны как прикрытые желтоватого цвета мембраной из фибрина и остатков разрушенных клеток. Это стало основанием для названия болезни — псевдомембранный колит, в английской аббревиатуре РМС.

Связь псевдомембранного колита с массивной антибиотикотерапией в последующие годы неоднократно подтверждалась. Болезнь обнаруживалась у находившихся на длительном лечении пациентов стационаров с явно выраженными признаками дисбактериоза, и все чаще вместо единичных случаев заболевания регистрировались вспышки внутрибольничных инфекций. Выяснение причин таких вспышек показало, что споры клостридий этого вида обнаруживались в госпитальных помещениях практически везде: на полу, потолке, мебели, одежде

и руках медперсонала, посуде и медицинском оборудовании длительного использования. Устойчивость эндоспор к обычным моющим средствам и большинству дезинфицирующих агентов становилась причиной быстрого инфицирования пациентов даже при строгом соблюдении обычного санитарного режима. При этом медперсонал не попадал под эти поражения, поскольку в их кишечнике *Clostridium difficile* не выдерживали конкуренции с нормальной микробиотой. Подобная картина стала наблюдаться также и в домах престарелых, где многие люди в силу возраста и сопутствующего ему букета болезней страдают дисбактериозами.

Сравнение выделявшихся в разные годы штаммов *Clostridium difficile* по факторам патогенности показало, что штаммы последних лет становились все более и более опасными. Фактически происходила селекция наиболее вирулентных штаммов по следующей схеме: чем быстрее возникало заболевание у конкретного пациента и чем тяжелее оно протекало, тем более вероятным становилось распространение спор именно этого штамма, особенно при отсутствии вовремя начатой антибиотикотерапии. Более того, попадание популяций *Clostridium difficile* под воздействие антибиотиков способствовало отбору резистентных форм. Наиболее опасный штамм *Clostridium difficile* NAP1/B1/O27, впервые обнаруженный в 2000 г., продуцирующий большие количества токсина А, токсина В, бинарного йота-подобного токсина (очень похожего на йота-токсин *Clostridium perfringens*), стал устойчивым к фторхинолонам, которыми лечили в последние годы пациентов с псевдомембранными колитами.

Для предотвращения дальнейшего распространения опасных штаммов пока рекомендовано, не использовать по возможности для лечения пациентов группы риска по РМС (например, лиц, проживающих в домах престарелых) цефалоспорины, ампициллин и клиндамицин, которые особенно сильно подавляют микробиоту толстого кишечника. В стационарах с потенциальной опасностью вспышек РМС следует ежедневно заменять одежду медперсонала на стерильную во избежание переноса спор клостридий от пациента к пациенту, а также использовать при санитарной обработке помещений дезинфектанты, способные уменьшать количество эндоспор. Также необходимо по возможности быстро изолировать пациентов с подозрением на РМС от остальных пациентов стационаров.

Еще один пищевой клостридиоз — **ботулизм** — носит совершенно иной характер. Здесь опасность связана не с инфицированием *Clostridium botulinum*, которое происходит крайне редко, а с потреблением пищи, содержащей токсины этих бактерий.

Ботулинистический токсин, относимый к самым ядовитым веществам природного происхождения (1 мкг очищенного токсина вызывает смерть взрослого человека, а 700 г такого препарата могли бы убить все население земного шара в 2011 г.), накапливается в мясных и рыбных продуктах, иногда в грибных и овощных консервах при наличии в них анаэробных условий. При нарушениях технологии производства таких продуктов споры *Clostridium botulinum* попадают в них из почвы или донных отложений водоемов и при отсутствии кислорода прорастают в вегетативные клетки. При достижении достаточной плотности популяций бактерии начинают вырабатывать токсины, которые сохраняются в продуктах даже после гибели бактерий.

В настоящее время идентифицированы 8 серовариантов ботулинистического токсина, обозначаемые буквами латинского алфавита от А до G (серовариант С бывает в двух формах – С $\alpha$  и С $\beta$ ). Чаще всего отравления людей вызывают сероварианты А и В, несколько реже Е, который обычно связан с рыбными продуктами. Механизм действия всех этих токсинов сходен – они являются действующими внутриклеточно нейротоксинами.

Лучше всего токсины проникают во внутреннюю среду организма через эпителий тонкого кишечника. При этом они не только не теряют токсичности под действием протеаз желудочного и кишечного сока, а даже становятся более токсичными. Прорастание спор в тонком кишечнике не наблюдается. В то же время в толстом кишечнике их прорастание возможно, но это характерно только для младенческого ботулизма, который изредка отмечается у детей в возрасте от 3 до 20 недель. К счастью, всасывание ботулинистических токсинов в толстом кишечнике идет крайне медленно и симптомы отравления у детей проявляются постепенно и не становятся смертельными. Такой младенец становится вялым из-за снижения кровяного давления (гипотония), плачет гораздо тише здорового ребенка, и у него ослабевает сосательный рефлекс. По мере развития нормальной микрофлоры кишечника *Clostridium botulinum* не выдерживают конкуренции с другими микроорганизмами и болезнь проходит сама собой.

Еще один вариант слабых ботулинистических отравлений связан с инфицированием спорами возбудителя небольших ран на коже и возникновением в таких ранах анаэробноз. При так называемом раневом ботулизме симптомы напоминают симптомы кишечного отравления в слабой форме. Это связано с тем, что распространение токсина из места локализации возбудителя идет медленнее, и его количество во внутренней среде значительно меньше, чем при употреблении испорченной пищи.

Профилактика ботулизма сводится к соблюдению технологических норм при заготовке мясных и рыбных продуктов, а также при стерилизации консервов в герметичной упаковке. Стерилизация консервированного мяса кипячением на водяной бане в домашних условиях (в отличие от автоклавирования на производствах) не гарантирует освобождения контаминированных продуктов от спор. Крайне важным является выполнение правил и норм хранения такой продукции. Недопустимо хранение вяленой рыбы и мяса в условиях, при которых к продуктам ограничен доступ воздуха.

При употреблении в пищу мясных и рыбных консервов следует обращать внимание на их цвет и запах. Почернение мяса и рыбы, а также запах прогорклого растительного масла указывает на возможное размножение в них *Clostridium botulinum*. Такие консервы нельзя употреблять даже после дополнительной термической обработки.

При возникновении признаков отравления (головокружение, двоение предметов, нарушение аккомодации зрения, позывы на рвоту) следует сделать промывание желудка слабыми растворами марганцевокислого калия и обратиться к врачу. В лечебных учреждениях профилактика проводится введением противоботулинистической сыворотки, содержащей антитела против семи основных вариантов токсина *Clostridium botulinum*. При сильном отравлении принимаются

все необходимые меры по снятию интоксикации и поддержанию жизнедеятельности (капельницы с физиологическими растворами, аппараты искусственного дыхания и т. п.).

Вызывать кишечные расстройства может и *Clostridium perfringens*. При попадании клостридий этого вида в кишечник (обычно с пищей, содержащей обсемененное мясо) выделяемый бактериями энтеротоксин приводит к развитию острой диареи через 12–24 ч после потребления пищи. У большинства людей диарея проходит в течение 2–3 дней без терапии. Более тяжелое состояние — некротического характера энтерит — может возникать при действии на эпителий кишечника  $\beta$ -токсина *C. perfringens*, но этот вариант кишечного клостридиоза проявляется значительно реже.

Гораздо большее значение имеют *Clostridium perfringens* как возбудители тяжелого травматического клостридиоза, известного под названием «газовая гангрена». Это поражение развивается при попадании в раны спор клостридий, которые обычно всегда присутствуют в почве. Если в ране создаются анаэробные условия, споры прорастают и начинается бурное размножение клостридий в лишенной кровоснабжения мышечной ткани. Наличие у этого вида клостридий 12 различных токсинов цитотоксического и деструктивного действия дает им возможность полностью разрушать мышечную и соединительную ткань в мышцах. Выделяемые токсины диффундируют из очага некроза в прилегающую к ране неповрежденную часть мышцы, вызывая и там нарушение кровообращения. Как следствие этого вокруг раны расширяется зона с анаэробными условиями, в которую перемещаются размножающиеся клостридии. Без оказания медицинской помощи процесс такого расселения патогенов в течение нескольких суток приводит организм к смерти.

Как правило, газовая гангрена (она же клостридиальный миозит, она же анаэробная раневая газовая инфекция) развивается как поликлостридиальная болезнь. Кроме *Clostridium perfringens* в пораженной ткани обнаруживаются *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *Clostridium histolyticum* и реже некоторые другие виды условно-патогенных клостридий, совокупное действие которых и дает полную картину газовой гангрены. В ходе активного питания клостридий как конечных продуктов разложения углеводов и аминокислот образуются газы, которые скапливаются под кожей в поражаемом участке. Собственно кожа сначала бледнеет, а затем покрывается бурыми, бронзовыми или синими пятнами.

Эти симптомы важны при оказании медицинской помощи, поскольку одним из обязательных приемов терапии является хирургическое удаление пораженной ткани. Это сочетается с введением антибиотиков в здоровую ткань вокруг раны, которое может дополняться введением в эту же область антиоксидантной сыворотки, ингибиторов протеолитических ферментов и обдуванием открытой раны кислородом (кислородотерапия). В настоящее время летальные исходы при этой ранее абсолютно смертельной болезни наблюдаются только при отсутствии лечения.

Профилактика с помощью вакцин не проводится, в качестве профилактического средства может быть применена поливалентная противотоксическая сыворотка, которую следует вводить внутримышечно после получения тяжелого ранения до оказания медицинской помощи.

Еще одним тяжелым травматическим клостридиозом является **столбняк**. Эту болезнь способны вызвать бактерии вида *Clostridium tetani*, споры которых также попадают в рану с частицами почвы. При возникновении в травмированной ткани анаэробных условий и прорастании спор выделяемые клостридиями экзотоксины поражают клетки крови (тетанолизин) и нервные клетки (тетаноспазмин, он же нейротоксин *Clostridium tetani*).

Симптомы болезни — потеря кожной чувствительности вблизи раны, периодические тонические сокращения близлежащих мышц. При отсутствии медицинской помощи судороги учащаются, затем наступает тоническое сокращение жевательных (тризм) и мимических мышц лица, затылочной мускулатуры, а потом мышц спины и конечностей (так называемый нисходящий столбняк). Тело больного изгибается в виде дуги, он может лежать, опираясь только на затылок и пятки. В результате нарушения работы дыхательных мышц и сердечной мышцы в 35—70 % случаев наступает летальный исход.

Терапия столбняка оказывается малоэффективной. Применение антитоксических сывороток дает эффект только при раннем введении, так как при выраженных симптомах токсин уже находится внутри нервных клеток, и действие антител на него невозможно. Антибиотикотерапия, в частности пенициллинами, в сочетании с хирургической обработкой раны, в которой локализован возбудитель, позволяет предотвратить выработку новых порций токсина, но это также не снимает уже имеющийся токсический эффект.

Поэтому акцент в борьбе со столбняком делается на проведение профилактических мероприятий. Прежде всего, во многих странах проводится обязательное прививание детей противостолбнячными вакцинами или комплексной вакциной КДС (коклюш — дифтерия — столбняк). В качестве компонента таких вакцин используется анатоксин, дающий выработку искусственного активного иммунитета продолжительностью 7—10 лет. Первая прививка делается в возрасте 3 месяцев, затем повторяется в 10 и 14 лет. Взрослых прививают не всех, а в зависимости от травмоопасности профессии — прививки получают строители, лесозаготовители, работники железнодорожного транспорта, военные и т. д. с интервалом в 10 лет.

Поскольку реальная продолжительность иммунитета индивидуальна, при травмах, которые потенциально могут привести к столбняку, должна осуществляться дополнительная профилактика даже для привитых людей. Она включает хирургическую обработку раны, введение столбнячного анатоксина в объеме 0,5 мл и дробное введение антитоксической противостолбнячной сыворотки при условии, что предварительная проба на чувствительность к лошадиному белку дала отрицательный результат. Применение всех профилактических мер позволяет избежать этой ранее смертельно опасной болезни.

Микроорганизмы из отдела *Tenericutes* класса *Mollicutes*, несмотря на отсутствие у них клеточной стенки, рассматривают обычно совместно с грамположительными бактериями, что можно объяснить отсутствием у них характерной для грамотрицательных бактерий наружной мембраны.

Патогены человека представлены в этом классе в семействе *Mycoplasmataceae* порядка *Mycoplasmatales*. К роду *Mycoplasma* относятся возбудители болезней дыхательной системы и мочеполового тракта.

*Mycoplasma pneumoniae* поражает трахею, бронхи и бронхиолы, прикрепляясь к их слизистой оболочке. Прикрепление осуществляется за счет специфического покрытого стиролами выроста на одном из концов клетки микоплазм, при этом клетка вытягивается и располагается между ресничками эпителиальных клеток, что позволяет микоплазмам колебаться вместе с ресничками и не выноситься с отгоняемой слизью. Микоплазмы выделяют CARDS-токсин (от англ. the community-acquired respiratory distress syndrome toxin), который вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. Такой способ существования объясняет отсутствие возбудителя в альвеолах легких при микоплазменной пневмонии.

Возникающий при такой инфекции воспалительный ответ характеризуется низкой степенью инфильтрации нейтрофилов, что, вероятно, определяет хронический, а не острый характер заболевания, как при инфицировании легкого патогенами других видов. Симптомы (хрипы в легких, дыхание астматического характера, першение в горле) развиваются постепенно и являются следствием медленного отмирания эпителия. Такую пневмонию называют по-английски walking pneumonia, что можно условно перевести как никуда не торопящаяся.

Лечение осуществляют с помощью макролидов, тетрациклинов и хинолонов. При этом, в отличие от других пневмоний, антибиотики пенициллинового ряда абсолютно неэффективны, что позволяет врачам подтверждать диагноз «микоплазменная пневмония». В последние годы отмечается падение эффективности эритромицина как антибиотика первого ряда в такой терапии в связи с распространением по всему миру устойчивых к макролидам штаммов. При этом устойчивости к тетрациклинам и фторхинолонам пока не наблюдается.

Роль микоплазм в развитии заболеваний мочеполовой системы в последние годы существенно пересматривается. Медики все чаще сообщают о не связанных с хламидиями и гонококками уретритах у мужчин и цервицитах, эндометритах и воспалительных процессах в тазовых органах у женщин. Как правило, бактериологический анализ в таких случаях дает присутствие *Mycoplasma genitalium*. Этот вид по своим адгезивным свойствам имеет большое сходство с *Mycoplasma pneumoniae* и очень прочно закрепляется на слизистых оболочках. Кроме того, показана способность микоплазм этого вида проникать внутрь клеток слизистой оболочки влагалища и тем самым уходить от действия развивающихся иммунных ответов. Показано также, что при таком внутриклеточном существовании вероятность передачи микоплазм при половых контактах существенно возрастает.

Поражающие мочеполовую систему микоплазмы относятся еще к одному роду – *Ureaplasma*. *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* считаются обычными обитателями половой системы сексуально активных людей, причем у большинства из них они не вызывают болезненных состояний. Однако у некоторых женщин микоплазмы этих видов могут стать причиной хориоамнионитов (воспаление околоплодных оболочек) и, как следствие этого, преждевременных родов. Уреаплазмы могут передаваться не только при сексуальных контактах (горизонтально), но и через плаценту, и при прохождении плода по родовым путям (вертикально). При этом у младенцев может проявляться врожденная пневмония и хроническая болезнь легких у детей, родившихся с малым весом. В особо тяже-

лых случаях уреаплазмы обоих видов, а также *Mycoplasma hominis* обнаруживались в спинальной жидкости у младенцев с признаками менингита.

Лечение микоплазменных заболеваний половой системы проводится макролидами, линкозамидами, тетрациклинами и хинолонами. Однако в последние годы устойчивость уреаплазм к тетрациклинам и макролидам регистрируется приблизительно в 50 % случаев, поэтому основными лекарственными средствами становятся фторхинолоны.

Класс *Chlamydiae*, выделяемый в настоящее время в отдельную филогенетическую группу с таким же названием (Phylum *Chlamydiae*), включает в себя грам-отрицательные бактерии, ведущие исключительно внутриклеточный образ жизни. Такого рода паразитизм наложил свой отпечаток – все хламидии имеют размеры от 0,25 до 0,8 мкм в диаметре и хромосому размером от 1,0 до 1,2 МДа, они ауксотрофны по нескольким аминокислотам и по трем из четырех основных нуклеозидтрифосфатов. То, что они для существования нуждаются в молекулах АТФ клетки-хозяина, дает право некоторым авторам называть их «энергетическими паразитами». Кроме того, хламидии настолько успешно уходят от действия защитных механизмов хозяина, что за ними закрепилось еще одно прозвище – «стелс-патогены» (имеется в виду самолет, построенный по технологии стелс, который наименее заметен для радаров противника (так называемый самолет-невидимка)).

Основные патогены человека внутри этого класса относятся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*.

*Chlamydia trachomatis* является возбудителем болезней мочеполовой системы и заболевания глаз. Для классификации внутри этого вида используют разделение на биовары, которые делятся на серовары.

Серовары А, В и С *Chlamydia trachomatis* *bv. trachoma* действительно вызывают болезнь глаз под названием **трахома**, которая эндемично распространена в 53 странах Африки, Азии, Центральной и Южной Америки, Ближнего Востока и Австралии. Основными причинами такого распространения болезни считается отсутствие в этих регионах чистых источников воды для бытовых нужд, высокая скученность населения, низкий уровень жизни и личной гигиены. Около 50 млн человек в мире постоянно инфицированы хламидиями этих сероваров, приблизительно 3 млн полностью утратили зрение из-за этой болезни. Источниками инфекции являются в основном больные дети, инфицирование происходит контактным и контактно-бытовым путем. Болезнь развивается как острый кератоконъюнктивит, который переходит в хроническую форму, затем образуются рубцы на конъюнктиве, постоянно травмирующие глазное яблоко, что и может привести к слепоте.

Серовары от D до K этого же биовара *Chlamydia trachomatis* *bv. trachoma* служат причиной целого ряда **воспалительных заболеваний мочеполовой системы**: уретриты, цервициты, эндометриты, сальпингиты (воспаления фаллопиевых труб), простатиты. Показано также их участие в поражениях прямой кишки (проктиты), суставов (подагра), реже глаз и легких.

Биовар этого же вида *Chlamydia trachomatis* *bv. lymphogranuloma venereum* (серовары L1, L2 и L3) вызывает **паховый лимфогранулематоз** – тяжелое поражение лимфоузлов вблизи половых органов.

Вызываемые хламидиями болезни мочеполовой системы занимают второе место после папиллома-вирусных инфекций среди болезней, передающихся поло-

вым путем. Ежегодно около 90 млн человек по всему миру получают этот диагноз при обращении к врачам. Это в три раза превышает заболеваемость гонореей, занимающей третье место.

Хламидии вида *Chlamydia pneumoniae* только в 1989 г. были признаны возбудителем медленно текущей пневмонии (walking pneumonia). Многочисленные серологические исследования показали, что от 70 до 90 % всех взрослых либо были инфицированы этими хламидиями, либо инфицированы сейчас. Заболевают чаще всего молодые люди в возрасте от 5 до 35 лет, тяжело протекает заболевание у 10–15 %, у остальных наблюдаются симптомы обычных респираторных заболеваний.

Сходные по клинической картине заболевания могут вызывать хламидии еще одного вида — *Chlamydia psittaci*. Однако эти заболевания уже рассматриваются как антропозоонозы, так как возбудитель передается к человеку от птиц. Чаще всего источником такой инфекции являются домашние попугаи, тогда болезнь называется пситтакозом, если другие птицы (голуби, канарейки, утки, индейки, некоторые виды чаек) — орнитозом. Инфекция передается преимущественно аэрозольным путем (вдыхание пыли с перьев или высохших экскрементов зараженных птиц). Возбудитель пситтакоза может сохраняться в течение месяца в сухом птичьем помете.

Широкая распространенность хламидиозов может объясняться двумя взаимосвязанными свойствами. Во-первых, они, в отличие от многих других облигатных внутриклеточных патогенов, не нуждаются в переносчиках. Во-вторых, они имеют в своем жизненном цикле две формы существования. Одна из них предназначена для внеклеточного существования и заражения хозяина, вторая — для размножения внутри клеток хозяина. Внеклеточная форма хламидий называется элементарным тельцем, и в этом состоянии организм практически не осуществляет обмен веществ, что и позволяет ему сохранить жизнеспособность. Метаболически активная форма хламидий формируется только внутри клетки хозяина и называется ретикулярным тельцем. Элементарные тельца инфекционны (т. е. заразны), ретикулярные тельца заражения не вызывают.

Инфекционный процесс начинается с прикрепления элементарного тельца к поверхности клеток эпителия в слизистых оболочках хозяина. Эпителиальная клетка осуществляет определяемый рецепторами эндоцитоз по схеме поглощения комплексов «рецептор — лиганд». Элементарное тельце быстро модифицирует мембрану образовавшейся эндосомы таким образом, чтобы она не могла сливаться с лизосомами и направлялась нитями цитоскелета к элементам комплекса Гольджи вблизи ядра. Если клетка эпителия поглотила несколько элементарных телец независимо, эндосомы с отдельными тельцами встречаются возле ядра и сливаются вместе, формируя так называемое включение. Внутри включения элементарные тельца увеличиваются в размерах и превращаются в ретикулярные тельца. Каждое ретикулярное тельце начинает бинарно делиться, образуя многочисленное потомство. При этом хламидии так модифицируют мембрану включения, что она захватывает те элементы комплекса Гольджи, в которых синтезируются сфингомиелин и фосфолипиды, что дает возможность этому включению увеличиваться до таких размеров, что в нем может помещаться до тысячи ретикулярных телец хламидий.

Предполагается, что хламидии для получения питательных веществ используют две стратегии. Первая заключается в интеграции в мембрану включения хла-

мидиальных белков с транспортными функциями, которые, условно говоря, закачивают питательные вещества из цитоплазмы клетки в просвет включения. Вторая – в образовании на своей поверхности уникальных по своему строению белковых трубочек, которыми они пронизывают мембрану включения и используют их в качестве своеобразных «соломинок для питья». Таким образом, хламидии, находясь под защитой мембраны включения, получают условия и для роста своих клеток, и для размножения бинарным делением.

Электронное микроскопирование изолированных трубочек показало сходство их структуры со жгутиками граммотрицательных бактерий. Одновременно анализ генома хламидий показал наличие у этих неподвижных бактерий генов, высокоомологичных генам жгутикообразования. Это позволяет предполагать, что хламидии в ходе своей эволюции смогли превратить укороченные жгутики в своеобразные органеллы для питания.

Кроме того, в геноме хламидий обнаружены гены, кодирующие белки системы секреции типа III, которая, вероятно, используется на стадии формирования первичного включения и затем при увеличении этого первичного включения в размерах. Для этих целей, как считается, в цитоплазму хозяйской клетки через стенку включения должны выводиться белки-эффекторы, что и осуществляется с использованием системы секреции третьего типа. Однако не исключается, что инъектисомы этой же системы могут быть использованы в качестве описанных выше «соломинок для питья».

Ретикулярные тельца являются крайне чувствительными к условиям внешней среды. Показано, что они гибнут вне пространства включения за очень короткие сроки. Кроме того, они неспособны инфицировать новые клетки из-за отсутствия на их поверхности адгезинов. Поэтому на определенном этапе развития начинается превращение ретикулярных телец в элементарные тельца, после чего мембрана включения сливается с наружной цитоплазматической мембраной клетки, в результате чего уже сформировавшиеся элементарные тельца покидают клетку. Установлено, что хламидии сероваров от D до K *Chlamydia trachomatis* bv. *trachoma* покидают клетки эпителия с их апикального конца, тем самым оказываются в просвете половых или мочевых путей и вызывают дальнейшее заражение этих органов. Хламидии же *Chlamydia trachomatis* bv. *lymphogranuloma venereum* (серовары L1, L2 и L3) выходят из клеток эпителия с базальной стороны, тем самым попадая во внутреннюю среду и получая возможность током лимфы заноситься в лимфатические узлы.

Часть элементарных телец со слизью или с фрагментами отслаивающегося эпителия попадают из организма-хозяина в окружающую среду и, будучи устойчивыми и к этим условиям, переносятся на другого индивидуума, что и обеспечивает распространение патогена в популяции хозяина.

Описанный цикл внутриклеточного развития хламидий укладывается в трое суток. Однако при воздействии на инфицированные элементарными тельцами клетки  $\gamma$ -интерферона происходит остановка развития. В таких обработанных интерфероном клетках наблюдаются первичные эндосомы, не сливающиеся в большое включение. В таком виде хламидии могут длительное время существовать внутри клеток хозяина не размножаясь, не попадая при этом под действие защит-

ных систем организма. Такое персистирование (длительное сохранение в хозяйне) переводит инфекционный процесс в хроническую форму, часто вообще без видимых симптомов.

Считается, что основные симптомы при острых инфекционных процессах возникают не как следствие воздействия факторов патогенности хламидий, а как развитие иммунных ответов на их присутствие. Иммунные реакции развиваются преимущественно по путям клеточного, а не гуморального ответа, поскольку продукция антител не эффективна против внутриклеточных паразитов. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов (киллеров) и тканевых макрофагов через Т-хелперы подтипа 1 приводит к гибели содержащих хламидий клеток, что вызывает воспалительные процессы. При высокой интенсивности таких ответов и наблюдаются ярко выраженные симптомы. При этом возрастает и вероятность полного освобождения организма от возбудителя. Однако во многих случаях хламидии так маскируются в ходе инфекционного процесса, что выраженной защиты не возникает. Это и определяет то, что многие женщины не замечают слаботекущего воспаления в органах половой системы и длительное время не начинают лечение. Это приводит не только к распространению инфекции, но и может при определенных условиях иметь тяжелые последствия. В частности, возможно развитие бесплодия по причине непроходимости фаллопиевых труб и возрастание риска опасной для жизни внематочной беременности. При инфицировании хламидиями сероваров L1, L2 и L3 и длительном отсутствии лечения возможно развитие изъязвлений половых органов и связанный с нарушением оттока лимфы их элевантиаз (непропорциональное увеличение в размерах).

Для лечения хламидиозов необходимо применять антимикробные препараты с высокой эффективностью проникновения в клетки. Более того, бактерицидные концентрации должны поддерживаться в течение длительного периода из-за склонности хламидий к персистенции. Пациентам, инфицированным сероварами от А до К, в настоящее время назначают азитромицин и доксициклин в высоких дозах в течение 7 дней. Для беременных женщин и детей, которым противопоказаны такие дозы доксициклина, его заменяют на эритромицин. При паховом лимфогранулематозе курс лечения доксициклином или эритромицином продлевается до 21 дня. При пневмониях хламидиозной этиологии антибиотиком выбора считается доксициклин в течение 10–14 дней, для детей до 9 лет и беременных женщин – азитромицин или кларитромицин в течение 7–10 дней.

Разработка вакцин против хламидиозов ведется уже несколько десятилетий, однако подобрать нужные антигены не удастся. Хотя у переболевших хламидиозами выявляются антитела к антигенам хламидий, их вклад в защиту организма считается небольшим. Основанный на них иммунитет непродолжителен и невысок по напряженности. Иммунный ответ с участием Т-хелперов 1 более важен для излечения и защиты от заражения, но его максимальная выраженность приводит к тяжелым повреждениям инфицированных органов. Определенные трудности в создании вакцин связаны и с особенностями размножения хламидий, которых нельзя культивировать на питательных средах, их выращивают в куриных эмбрионах и на некоторых культурах клеток.

Филум *Actinobacteria* включает микроорганизмы, отличающиеся от других бактерий способностью образовывать напоминающие гифы грибов нитеобразные

клетки (филаменты), что послужило основанием для того, чтобы классифицировать их как грибы. Но во второй половине XX в. было установлено, что они являются грамположительными бактериями, отличающимися от неспособных к филаментации грамположительных бактерий высоким содержанием пар Г + Ц в ДНК.

Среди этих микроорганизмов также встречаются патогены человека и животных. В частности, в классе *Actinobacteria* в порядке *Actinomycetales* в семействе *Actinomycetaceae* имеются несколько видов рода *Actinomyces* (*A. israelii*, *A. gerencseriae*, *A. viscosus* и др.), поражающие слизистые оболочки ротовой полости.

Как правило, **актиномикозы** развиваются на фоне снижения общей резистентности организма при гиповитаминозах или приобретенных иммунодефицитах. В этих случаях актиномицеты, в небольших количествах обычно присутствующие в составе микробиоты ротовой полости, преодолевают эпителиальный барьер, и в мягких тканях под слизистой оболочкой развивается гранулема, центральная часть которой имеет плотную консистенцию. В пораженном участке формируется гной, в виде экссудата выделяющийся на поверхность. Характерным признаком заболевания является наличие в гнойных отделениях желтовато-серых зерен, называемых серными гранулами или тельцами Боллингера. Они представляют собой скопление нитевидных клеток возбудителя с булавовидными утолщениями по концам, что выявляется с помощью микроскопирования. Их наличие — ключевой момент в постановке диагноза. При отсутствии характерных симптомов в постановке диагноза помогает кожно-аллергическая проба с актинолизатом — экстрактом белков актиномицетов.

Этот же экстракт используют и как лечебный препарат, назначаемый обычно в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, тетрациклины), витаминами и препаратами иода.

В этом же семействе *Actinomycetaceae* в настоящее время классифицирован еще один патоген — *Arcanobacterium haemolyticum*, ранее относимый к роду *Corynebacterium* с тем же видовым эпитетом. Этот условный патоген может вызывать фаринготонзиллит — воспаление глотки и окологлоточных миндалин.

Более тяжелое поражение этих же органов могут вызывать представители еще одного семейства порядка *Actinomycetales* — семейства *Corynebacteriaceae*, которое входит в подпорядок *Corynebacterineae*.

Самый известный патоген из этого семейства — *Corynebacterium diphtheriae*. Связанное с этим возбудителем заболевание дыхательных путей ранее было широко распространенным и поражало преимущественно детей. В конце XIX в. от **дифтерии зева** умирало около 30 % заразившихся, что определялось продукцией этими бактериями некротизирующего экзотоксина. Представителей этого вида делят на три биовара: *Corynebacterium diphtheriae* bv. *gravis*, *Corynebacterium diphtheriae* bv. *mitis* и *Corynebacterium diphtheriae* bv. *intermedius*. Заболевание способны вызвать только бактерии первого из перечисленных биоваров, и это связано с наличием в их геноме умеренного бактериофага. Элиминация бактериофага из генома приводит фактически к превращению бактерий биовара *gravis* в бактерий биовара *mitis*. И наоборот, лизогенизация авирулентных *Corynebacterium diphtheriae* bv. *mitis* этим же бактериофагом ( $\beta$ -фаг коринебактерий) делает их высоковирулентными. Это яркий пример лизогенной конверсии бактерий, связанной с патогенезом.

В геноме  $\beta$ -фага имеется ген *tox*, кодирующий протоксин и экспрессирующийся при достижении определенной плотности популяции (в культуре это соответствует началу стационарной фазы роста). Экспрессия гена приводит к образованию одного белка, который подвергается действию протеаз и разделяется на два пептида. Эти пептиды затем объединяются в типичный АВ-токсин, в котором В-субъединица отвечает за связывание с рецепторами эукариотических клеток, а субъединица А после проникновения токсина в клетку блокирует фактор элонгации 2, нарушая тем самым биосинтез белка.

Действие этого токсина на клетки человека является ключевым в патологическом процессе вследствие того, что связывание дифтерийного экзотоксина антителами блокирует развитие болезни и из уже описанной выше лизогенной конверсии. Однако у коринебактерий этого вида имеется еще ряд факторов патогенности (гиалорунидаза, нейраминидаза, N-ацетилнейраминатлиаза, ряд адгезинов, корд-фактор), действие которых на разных стадиях инфекционного процесса обеспечивает в конечном счете характерное поражение инфицированных тканей.

Поочередное и совместное действие факторов патогенности приводит к гибели клеток эпителия и части клеток нижележащих тканей, в результате чего возникает воспалительная реакция, в ходе которой фибриноген плазмы крови оказывается на поверхности поврежденного участка. Превращение фибриногена в фибрин приводит к образованию плотных пленок белого цвета с желтоватым или сероватым оттенком. Такие пленки на поверхности слизистой оболочки глотки и миндалин не снимаются при медицинском осмотре ватным тампоном и служат диагностическим признаком при дифтерии. Коринебактерии обнаруживаются внутри и на поверхностях таких пленок при микроскопировании, где они в определенной мере защищены от действия фагоцитирующих клеток.

При отсутствии лечения возбудитель может распространяться на прилегающие участки слизистых оболочек и далее в другие близлежащие органы (носовая полость и прилегающие синусы, гортань, трахея), что приводит к так называемой комбинированной дифтерии. В ходе инфекционного процесса возникает также токсемия, дающая симптомы общего характера, а при быстром нарастании количества токсина в крови развивается гипертоксическая форма заболевания, способная привести организм к гибели.

Формирующийся при дифтерии иммунитет носит антитоксический и лишь частично антибактериальный характер, что может приводить к носительству токсигенных вариантов после выздоровления. Считается, что человек – единственный резервуар этого вида, и непривитые дети заражаются именно от носителей.

Лечение дифтерии осуществляют с помощью аминогликозидных антибиотиков и цефалоспоринов в сочетании с серотерапией.

Дифтерия в настоящее время стала редкой болезнью благодаря эффективной профилактике с помощью вакцин. Вакцинация детей в первый год жизни практически свела на нет эту болезнь, поскольку носителями вирулентного биовара являются только люди. В странах, где количество прививаемых достигает 95 %, не регистрируются даже отдельные случаи заболевания. Однако болезнь пока не

признана полностью искорененной и вакцинацию против дифтерии еще не собираются отменять.

Представителей других видов рода *Corynebacterium* в медицинской литературе часто называют дифтероидами или коринеформными бактериями. Они обитают на слизистых оболочках различных органов и коже, т. е. входят в состав нормальной микрофлоры. Часть из них (*C. pseudodiphthericum*, *C. xerosis*, *C. jeikeium*) способны вызывать заболевания у людей, но только у лиц с выраженными иммунодефицитами. При этом возникающие заболевания не имеют характерных признаков дифтерии. Еще несколько видов (*C. pseudotuberculosis*, *C. ulcerans* и некоторые другие) также условно-патогенные, но попадают к человеку от сельскохозяйственных животных (преимущественно мелкий и крупный рогатый скот).

В относящемся к этому же подпорядку *Corynebacterineae* семействе *Nocardiaceae* два вида из рода *Nocardia* и один вид из рода *Rhodococcus* могут вызывать заболевания у людей с иммунодефицитами. *Nocardia asteroides* вызывает пневмонию, при которой в легких развиваются сливные абсцессы и гранулемы, захватывающие мягкие ткани грудной клетки и средостения. Возможны связанные с бактериемией осложнения, в ходе которых поражаются различные органы и ткани. *Nocardia brasiliensis* поражает кожу и подкожную жировую клетчатку с образованием сначала небольших по размерам пустул, но затем возможно формирование гранул и абсцессов, напоминающих по характеру вызываемые патогенными грибами заболевания — мицетомы. *Rhodococcus equi* является возбудителем легочной болезни жеребят, но у человека может вызывать сходное по симптоматике с туберкулезом поражение легких.

Для лечения больных с нокардиозами и болезнями, вызванными родококками, используют сульфаниламиды в сочетании с гентамицином или левомицетином.

Наиболее известными и наиболее значимыми в медицинском аспекте представителями подпорядка *Corynebacterineae* из порядка *Actinomycetales* являются относящиеся к семейству *Mycobacteriaceae* **возбудители туберкулеза и лепры.**

Возбудителями туберкулеза человека могут быть бактерии нескольких видов — *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, однако более 95 % случаев приходится на облигатного паразита человека *Mycobacterium tuberculosis*.

Микобактерии этого вида чаще всего проникают в организм человека через дыхательную систему, причем для развития заболевания необходимо попадание возбудителя непосредственно в альвеолы легких. Вот почему самый вероятный путь инфицирования — воздушно-капельный, при котором наиболее мелкие частицы образуемого больным аэрозоля достигают альвеол без осаждения на слизистой дыхательных путей. В просвете альвеол возбудитель получает условия для частичного размножения, но достаточно быстро захватывается альвеолярными макрофагами, после чего начинается его лимфогематогенная диссеминация (распространение по организму).

Способность микобактерий выживать внутри фагоцитов является ключевой в развитии болезни и выживании патогена в хозяине в течение длительного времени. В значительной мере она обусловлена своеобразием строения клеточных

стенок микобактерий. Ригидную основу такой клеточной стенки составляет арабиногалактано-пептидогликановый комплекс, к которому присоединены жирные кислоты необычной структуры. Название этим соединениям – миколовые кислоты – было дано именно из-за их уникальности: они обнаружены только у микобактерий и близкородственных им коринебактерий и нокардий, причем миколовые кислоты бактерий разных родов, видов и даже штаммов внутри вида различаются. Но при всех этих различиях это всегда разветвленная жирная кислота с одной или двумя боковыми цепями и большим количеством атомов углерода. Самыми сложными по строению миколовыми кислотами обладают именно микобактерии – количество атомов углерода в них от 60 до 90.

Миколовые кислоты могут быть ковалентно соединены с арабино-галактозной частью клеточной стенки, а могут входить в состав свободных гликолипидов, таких как трегалоза-6,6'-димиколат. Наличие этого соединения необходимо микобактериям для связывания их отдельных клеток в длинные скопления, называемые условно косами или жгутами, поэтому трегалоза-6,6'-димиколат получил название корд-фактор. Он рассматривается как фактор патогенности микобактерий, поскольку наиболее ярко выражен у высоковирулентных штаммов.

Наличие миколовых кислот делает поверхность бактериальной клетки плохо смачиваемой и защищает от действия бактерицидных кислородзависимых и кислороднезависимых факторов внутри фаголизосом. Одновременно микобактерии выделяют еще не до конца охарактеризованные белковые факторы, которые препятствуют слиянию фагосом с лизосомами.

Кроме того, именно благодаря миколовым кислотам микобактерии устойчивы к высушиванию при попадании во внешнюю среду из организма-хозяина, что способствует их распространению и сохранению в популяциях человека.

Миколовые кислоты определяют и так называемую кислотоустойчивость микобактерий. При окрашивании этих бактерий обычные анилиновые красители плохо проникают через имеющуюся на поверхности клеточной стенки микомембрану из фосфолипидов и гликолипидов с миколовыми кислотами. Поэтому был разработан метод окраски, при котором обработку красителем ведут при повторяющемся несколько раз кратковременном прогревании препарата. Если далее обрабатывать таким образом прокрашенные микобактерии раствором кислоты, они, в отличие от всех остальных бактерий, не обесцвечиваются, а сохраняют цвет первого красителя, использованного в этом сложном методе окраски. Это свойство микобактерий позволяет применять для постановки диагноза у подозреваемых на туберкулез пациентов бактериоскопический метод – окрашивание мокроты и других выделений из дыхательных путей с использованием метода Циля – Нильсена или его модификаций с применением флуоресцентных красителей.

Устойчивость микобактерий к бактерицидному воздействию фагоцитов определяет медленное развитие иммунных ответов, которые при первичном попадании возбудителя формируются в течение нескольких недель или месяцев. Основой иммунитета при туберкулезе является клеточный ответ с участием Т-хелперов подтипа 1, фактически развитие защиты по схеме гиперчувствительности типа IV. Это позволяет при постановке диагноза использовать кожную пробу с туберку-

лином (пробу Манту), при которой в кожу предплечья вводится фиксированный объем туберкулина. Степень выраженности реакции при пробе Манту позволяет оценить наличие иммунитета у привитых индивидуумов (диаметр покраснения на коже предплечья от 5 до 16 мм) или выявить протекающий в настоящее время инфекционный процесс, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (у детей диаметр покраснения больше 17 мм, у взрослых — более 21 мм).

Гуморальные иммунные ответы при туберкулезе также имеют место, но вклад образующихся антител в ограничении инфекционного процесса незначителен. У большинства инфицированных людей (а по данным ВОЗ они составляют около четверти населения земного шара — приблизительно 2 млрд человек) возбудитель заносится макрофагами в прилегающие к дыхательной системе лимфоузлы, где его размножение предупреждается возникшим уровнем клеточного иммунного ответа, поэтому у инфицированных не наблюдается симптомов заболевания, т. е. они чувствуют себя здоровыми и не являются опасными в плане заражения окружающих. Однако этого уровня не хватает для полного освобождения организма от возбудителя, поэтому при ослаблении иммунной системы под воздействием различных факторов (весь комплекс неблагоприятных условий при низком экономическом уровне жизни, пребывание в местах заключения, алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция) болезнь может проявиться.

Ежегодно в мире с диагнозом «туберкулез легких» умирает около 3 млн человек. Это те, у кого гибель инфицированных фагоцитирующих клеток не успевают компенсироваться и возбудитель получает условия для размножения. Для развития заболевания существенным оказывается возраст инфицированных. У детей до пяти лет риск развития заболевания при первичном инфицировании самый высокий. С пяти лет до достижения половой зрелости вероятность проявления прогрессирующей формы туберкулеза минимальна, в молодые годы взрослой жизни (18–30 лет) вероятность заболевания достаточно высокая, причем в большинстве случаев это результат вторичного инфицирования, а не реактивации полученной в детстве инфекции. Люди зрелого возраста (30–40 лет) в нормальных условиях жизни заболевают реже, предположительно за счет большей устойчивости тканей к некрозу. С наступлением старения полученная в детстве инфекция может прогрессировать, а новое инфицирование обычно приводит к развитию поражений легких, поскольку исчезает тот уровень иммунитета, который был до начала старения.

Без лечения и при первичном, и при вторичном туберкулезе в легких образуются гранулемы, а затем и очаги некроза, приводящие к образованию каверн. Материал из таких видимых на флюорографических снимках каверн и гранул — творожистая (казеозная) масса, состоящая из разрушенных эпителиальных клеток и макрофагов, попадает в мокроту и далее выносится из организма при кашле. При этой так называемой открытой форме туберкулеза больные наиболее опасны в плане инфицирования окружающих.

При адекватном лечении такие поражения легких быстрее ограничиваются плотными оболочками, и инфильтрация их содержимого прекращается, что фиксируется по уменьшению бактериовыделения пациентом. Если бактериовыделение остается на прежнем уровне, это свидетельствует о неверно выбранном

варианте терапии или резистентности возбудителя к применяемым препаратам. Основными препаратами (препаратами первого ряда) с 1998 г. по рекомендациям ВОЗ считаются изониазид, пипразинамид (производные никотиновой кислоты и никотинамида, блокируют образование миколовых кислот), этамбутол (производное бутанола, блокирует синтез РНК и белка, действует на делящиеся клетки), рифампицин. Препаратами второго ряда являются другие производные изоникотиновой кислоты, фторхинолоны, а из антибиотиков – канамицин, неомицин, стрептомицин. Лечение одним препаратом в настоящее время не рекомендуется, поскольку быстро приводит к размножению резистентных к этому препарату форм микобактерий. Полирезистентные микобактерии появляются реже, но их появление и нарастание числа случаев их выделения вызывает тревогу у специалистов. Медикаментозное лечение сочетается с применением иммуномодулирующих препаратов и вакцинотерапией.

Терапия туберкулеза, активно вошедшая в практику медицины в середине XX в., существенно снизила смертность от этой болезни. По некоторым данным в XVIII в. с началом индустриальной революции от туберкулеза стала умирать приблизительно четверть городского населения Центральной Европы. В наше время во всем мире умирает около 3 млн человек в год. Однако это результат не только (и не столько) терапии: существенную роль в ограничении этой болезни играет профилактика.

Профилактика туберкулеза проводится комплексно и включает в себя специфические меры – широкую вакцинацию населения, своевременное выявление и лечение больных, меры социального характера – улучшение уровня жизни населения, условий проживания в густонаселенных центрах, условий содержания отбывающих меры наказания. ВОЗ считает борьбу с этим заболеванием одной из первоочередных задач человечества и проводит обширные программы по реализации профилактики туберкулеза во всех странах мира.

Основной и общепризнанный метод выявления больных туберкулезом – флюорографическое обследование населения, которое в настоящее время в большинстве стран мира переведено на компьютерную основу, что позволило существенно сократить лучевое воздействие на организм обследуемых. Большинство медиков считают, что своевременное обнаружение туберкулезоподобных изменений в легких играет важнейшую роль как в оказании помощи собственно болеющим (чем раньше начинается лечение, тем выше его эффективность), так и в защите окружающих от возможного инфицирования, что позволяет отнести этот метод диагностики одновременно и к профилактическим методам.

Но главным методом профилактики, конечно же, считается вакцинация. Во многих странах мира вакцинация детей против туберкулеза признана обязательной на законодательном уровне и проводится в первые недели жизни в родильных отделениях. По данным ВОЗ на начало XXI в. обязательная вакцинация детей против туберкулеза принята в 64 странах мира и официально рекомендована еще в 118 странах и регионах.

Во всем мире для прививания против туберкулеза используется живая вакцина ВССГ (в русскоязычном наименовании БЦЖ), которая была получена в начале XX в. французскими исследователями Альбером Кальметтом и Камилем Гереном

и фактически носит в своем названии их фамилии – полное наименование этого штамма на французском – *Bacille de Calmette et de Guérin*. Для ее создания был использован предложенный Л. Пастером метод аттенуации (ослабления) вирулентности безвредных бактерий путем длительного культивирования возбудителей болезней на питательных средах. Начиная с 1908 г., когда Кальметт и Герен обнаружили эффект снижения вирулентности у *Mycobacterium bovis* при культивировании на картофельно-глицериновой среде с желчью, до получения в 1919 г. стабильно наследующего сниженную вирулентность штамма было проведено 230 последовательных пассажей исходной бактериальной культуры.

Проведенные на лабораторных и сельскохозяйственных животных испытания подтвердили авирулентность отобранных бактерий, и в 1921 г. педиатр Бенджамен Вайль-Алле (B. Weill-Halle) сделал прививку новорожденной девочке, мать которой умерла от туберкулеза. Основанием для этого шага стало то, что бабушка новорожденной, на попечении которой оставалась новорожденная, также болела открытой формой туберкулеза. Пероральное введение в три приема на 3, 5 и 7-й дни жизни в общей дозе  $2,4 \cdot 10^8$  бактериальных клеток привело к появлению иммунитета, поскольку у ребенка в течение шести месяцев не проявились признаки туберкулеза. Это и стало основанием для проведения по этой же схеме прививок других новорожденных из туберкулезных семей в парижской больнице Шарите, а к 1923 г. – и в других больницах. К 1934 г. во Франции было более 800 тыс. привитых детей и еще 450 тыс. в 46 других странах. В 1925 г. А. Кальметт передал вакцинный штамм BCG Л. А. Тарасевичу, и в СССР также было развернуто изготовление и применение противотуберкулезной вакцины, известной как БЦЖ-1.

После Второй мировой войны уже под эгидой ВОЗ вакцинация против туберкулеза получила еще более широкое распространение. С 1962 г. был изменен метод прививания – пероральное введение вакцины заменили на более трудоемкое, но более эффективное внутрикожное. В Советском Союзе, а после его распада и во всех постсоветских странах используются два варианта вакцины – БЦЖ и БЦЖ-М. Последняя представляет собой приготавливаемый из того же штамма препарат, но содержащий в два раза меньшее количество жизнеспособных клеток. Этот вариант вакцины предназначен для прививания недоношенных и ослабленных младенцев, у которых обычная вакцина может вызывать осложнения в постпрививочный период.

Почти столетняя практика применения BCG показала, что вакцина не одинаково эффективно проявляла себя в различных регионах мира и различные периоды времени. Противники обязательной антитуберкулезной вакцинации постоянно вспоминают неудачу при применении BCG в немецком г. Любеке в 1930 г., низкую эффективность защиты в Джорджии и Алабаме (США) в 1960-х гг. или в 1980 г. в нескольких районах Южной Индии. В то же время суммарная статистика убеждает, что вакцина BCG эффективно защищает младенцев от наиболее тяжелых детских форм туберкулезной инфекции – диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита. Повторные прививки в возрасте 7 лет существенно снижают вероятность развития заболевания в последующие примерно 10 лет, но не дают 100 % защиты от развития легочных форм туберкулеза. Поразительно то, что до сих пор, несмотря на многочисленные попытки, эту живую (и, следова-

тельно, не самую безопасную вакцину) не удалось заменить на более безопасную и эффективную. Даже в XXI в., когда разработку подобных вакцин ведут на основе генетической инженерии, все попытки (а сейчас по данным ВОЗ проходят испытания более 50 противотуберкулезных вакцинных препаратов) достичь уровня эффективности BCG не получается.

Один из примеров – широкомасштабные испытания вакцины MVA85A (от англ. **modified Vaccinia Ankara virus expressing antigen 85A**) – рекомбинантного вируса, несущего один из основных антигенов *Mycobacterium tuberculosis*. В испытаниях на лабораторных животных этот вариант был отобран из 12 препаратов как наиболее эффективный в плане формирования T<sub>H</sub>1- и T<sub>H</sub>17-опосредованных иммунных ответов и допущен до клинических испытаний в пригороде Кейптауна (ЮАР). В ходе испытаний, начатых в 2011 г., 1399 детей, уже привитых вакциной BCG, в возрасте от 4 до 6 месяцев получили внутрикожные инъекции MVA85A. В качестве контроля были взяты 1398 BCG-вакцинированных детей, которым тем же способом вводили эквивалентные объемы суспензии антигена дрожжей рода *Candida*, применяемого в кожном тесте на кандидоз. Для того чтобы отметить масштабность проведенной работы, достаточно просто привести количество авторов опубликованной в 2013 г. в журнале «The Lancet» статьи, описывающей результаты этой многолетней работы: 12 человек разработчиков препарата и 30 человек проводивших клинические испытания этой серии. Из них, кроме южно-африканских исследователей и врачей, были задействованы 5 человек из научно-исследовательских учреждений США и 7 специалистов из Великобритании. К сожалению, результаты этой работы не стали основанием для того, чтобы рекомендовать испытуемый препарат в качестве хотя бы вспомогательного к вакцине BCG.

Заканчивая рассмотрение туберкулеза, хочется еще раз подчеркнуть, что медики и медицинские микробиологи, уже более 140 лет ведущие борьбу с этим тяжелым заболеванием, не теряют надежды полностью избавить человечество от этого микобактериоза.

Еще одна широко известная болезнь микобактериальной этиологии связана с облигатным паразитом человека *Mycobacterium leprae*.

**Лепра**, или **проказа**, в отличие от туберкулеза, никогда не была широко распространенным заболеванием, но возникающие при ней поражения кожи могут быть настолько тяжелыми, что слово «прокаженный» с древних веков служило синонимом выражения «страдающий от тяжелой неизлечимой болезни».

Признание лепры действительно инфекционной болезнью связывают со сделанным в 1873 г. норвежским врачом Герхардом Хансеном описанием возбудителя при микроскопировании материала, взятого от лепроматозных больных. Из-за этого в медицину нашего времени эта болезнь вошла под названием «болезнь Хансена».

Основной способ передачи возбудителя от болеющих к здоровым до сих пор точно не установлен. Заражение происходит только при длительных контактах между людьми, скорее всего, при попадании мельчайших фрагментов кожи болеющего на поврежденную кожу здорового. Однако у некоторых больных лепрой можно обнаруживать возбудителя в секретах слизистой оболочки носовой полости, что предполагает возможность инфицирования воздушно-капельным путем.

Поскольку лепра распространена не в городских, а в сельских местностях, не исключается участие почвы в процессе передачи возбудителя.

Изучение возбудителя затруднено из-за его неспособности размножаться на питательных средах. Материал для исследований получают из пораженных участков кожи пациентов либо после 1960 г. — из лапки лабораторных мышей, зараженных по методу Шепарда. В организме мыши возбудитель не распространяется из места введения, и вызвать системную болезнь у мышей невозможно. Единственным видом, кроме человека, у которого *Mycobacterium leprae* может вызвать заболевание, является девятипоясный броненосец *Dasyurus novemcinctus*. В организме этих животных, предположительно из-за низкой температуры тела (34–35 °С), наблюдается диссеминация возбудителя по всему телу и интенсивное его размножение, что соответствует самой тяжелой (лепроматозной) форме заболевания у человека.

Обнаружение этого факта в 1970 г. позволило к настоящему времени изучить особенности строения клеточных стенок микобактерий этого вида. В частности, установить, что на долю липидов в их клеточных стенках приходится от 25 до 40 %, в составе которых не только миколовые кислоты, но и характерные только для данного вида лепрозиновая кислота и воск-лепрозин. Среди уникальных липидов лепроматозных микобактерий имеется фенольный гликолипид I, проходящий также под названием ФГЛА (фенольный гликолипидный антиген). Это название связано с тем, что именно к этому соединению у больных лепрой обнаруживаются антитела. Именно этот гликолипид в настоящее время признан единственным описанным фактором патогенности *Mycobacterium leprae*, поскольку установлено его участие в стимулировании макрофагов на быстрый захват микобактерий и в предотвращении кислородного взрыва посредством связывания супероксид-аниона и гидроксил-радикала.

Несмотря на то, что геном *Mycobacterium leprae* секвенирован, значительная часть кодирующих белки генов клонированы, установить, какие из них являются факторами патогенности и вирулентности, пока не удастся.

Лепра относится к самым медленно текущим заболеваниям, инкубационный период может продолжаться от 6 месяцев до 30 лет, в среднем 3–5 лет. Болезнь может протекать в двух основных формах — более легкой туберкулоидной и более тяжелой прогрессирующей лепроматозной. При туберкулоидной форме лепры у больных на коже появляются места с ослабленной пигментацией и небольшой утратой кожной чувствительности из-за повреждения периферических нервных окончаний. В пораженных участках кожи бактерий выявляется очень мало, и такие больные не являются контагиозными. В ряде стран их лечение проводят фактически амбулаторно, не направляя пациентов в специализированные учреждения — лепрозории. При лепроматозной форме, которая развивается при резком снижении уровня иммунного ответа с участием Т-хелперов подтипа 1, на коже развиваются обезображивающие лепроматозные гранулемы, атрофируются не только нервные окончания, но и значительная часть нервов, серьезно поражаются лимфоузлы по всему телу. Количество возбудителя возрастает, и он выделяется из слизистых оболочек носа и других органов, обнаруживается в отшелушивающихся фрагментах кожного эпителия, что делает больных опасными для окружающих.

Лечение лепроматозных больных проводят с помощью препаратов сульфонового ряда (дапсон, солюсульфон, диуцифон и др.), рифампицина, а в последнее время — фторхинолонов и макролидов последних поколений. Даже современное лечение является длительным, курсы повторяются через определенные промежутки времени, что занимает несколько лет. Поэтому больных направляют на лечение в специализированные медучреждения с долгосрочным проживанием — лепрозории.

Специфическая профилактика не разработана. Болезнь в настоящее время носит эндемический характер — из 10–12 млн болеющих в мире более 99 % приходится на страны Центральной Африки и Юго-Восточной Азии. Лечение получают около 5 млн человек, поэтому в последние годы ВОЗ разворачивает специальные программы по борьбе с лепрой.

Вызывать заболевания у людей с нарушенным иммунным статусом могут микобактерии еще нескольких видов. В медицинской литературе их называют **нетуберкулезными микобактериями** или атипичными микобактериями. Все они являются обычными обитателями почв, водоемов, эпителиальных и кожных покровов животных или человека. Общие черты для всех этих микобактерий — их неспособность передаваться от человека к человеку и устойчивость к большинству противотуберкулезных препаратов и антибиотиков. Последнее свойство привлекает к ним особое внимание в связи с учащением случаев инфицирования этими бактериями ВИЧ-инфицированных.

Исходя из способности бактерий образовывать пигменты и характерной для них скорости роста в пределах этой группы выделяют несколько подгрупп.

Медленнорастущие фотохромогенные (т. е. образующие пигменты только на свету) микобактерии могут вызывать похожие на туберкулез заболевания легких (*Mycobacterium kansasii*) и специфические поражения кожных покровов (*Mycobacterium marinum*). Общей отличительной чертой для микобактерий обоих видов является откладывание желто-оранжевого пигмента в цитоплазме в виде крупных, видимых при малом увеличении микроскопа гранул. По скорости роста на питательных средах сопоставимы с типичными туберкулезными микобактериями — хорошо различимые колонии появляются на 14–21 сут.

*Mycobacterium kansasii* — свободноживущие обитатели почв и водоемов, но при попадании в легкие человека с ослабленным клеточным иммунитетом быстро размножаются и распространяются по организму, поражая различные органы.

*Mycobacterium marinum* обитает в водоемах преимущественно как паразит рыб, однако при попадании с водой на микротравмы кожи человека вызывает специфического характера гранулемы, известные как гранулемы купальщиков, или аквариумные гранулемы. Отличительной чертой бактерий этого вида является температурный оптимум роста 30 °С вместо 37 °С, характерных для большинства остальных микобактерий.

Медленнорастущие скотохромогенные (т. е. образующие пигмент и в темноте, и на свету) микобактерии — это вызывающие шейный лимфаденит у детей до 5 лет *Mycobacterium scrofulaceum*, служащие причиной хронических воспалений легких у лиц с иммунодефицитами *Mycobacterium malmoense* и крайне редко поражающие человека, но зато чаще других микобактерий обнаруживаемые

в водопроводной воде *Mycobacterium gordonae*, которые из-за этого часто называют *Mycobacterium aquae*. Микобактерии последнего вида могут вызывать перитонит, поражения кожи и менингит.

Медленнорастущие нехромогенные микобактерии включают в себя основные два вида *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*, объединяемые медиками в так называемый *Mycobacterium avium*-комплекс, *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium ulcerans*.

*Mycobacterium avium* длительное время относили к возбудителям туберкулеза человека, передающимся от болеющих птиц, а *Mycobacterium intracellulare* — передающимся от мелкого рогатого скота. Однако в настоящее время их отделили от типичных туберкулезных бактерий из-за их способности расти при температуре 45 °С и неспособности вызывать заболевания у морских свинок. Кроме того, эти трудноотличимые друг от друга виды не вызывают заболевания у лиц с нормальной иммунной системой. В то же время у ВИЧ-инфицированных людей эти микобактерии дают тяжелые поражения не только легких, но и других органов, преимущественно кожи и опорно-двигательного аппарата.

*Mycobacterium xenopi* названы так из-за того, что их выделили впервые из организмов лягушек рода *Xenopus*, но они являются свободноживущими обитателями водоемов. Интерес медиков они привлекли как возбудители внутрибольничных заболеваний, связанных с потреблением хранящейся в резервуарах питьевой воды. Отличительной чертой от остальных нетуберкулезных бактерий считается их чувствительность к противотуберкулезным препаратам и антибиотикам.

*Mycobacterium ulcerans* вызывает заболевание кожи под названием «язва Бурули», эндемичное для тропических районов Африки и регионов Австралии с высокой влажностью воздуха.

Быстрорастущие микобактерии (их колонии могут появиться на питательной среде в течение 2–7 дней) встречаются и как свободноживущие обитатели почв и водоемов, и как представители нормальной микробиоты человека. Вызывать заболевания кожи, служить причиной постоперационных осложнений и воспаления легких чаще других бактерий этой группы могут *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium chelonae* (в настоящее время объединены в *Mycobacterium fortuitum*-комплекс). *Mycobacterium smegmatis*, обитающий на слизистых оболочках половых органов у мужчин, может вызывать поражения кожи и мягких тканей. Его отличительная черта — способность расти при 45 °С.

В семействе *Propionibacteriaceae* из подпорядка *Propionibacterineae* порядка *Actinomycetales* медицинское значение имеет вид *Cutibacterium acnes* (до 2016 г. этот вид назывался *Propionibacterium acnes*, но после введения трех новых родов этого же семейства *Acidipropionibacterium*, *Cutibacterium*, *Pseudopropionibacterium* получил свое новое наименование). Бактерии этого вида являются обычными обитателями волосяных луковиц в коже. Однако при гиперфункции сальных желез и закупорке вследствие этого отверстия волосяного фолликула возможно усиление размножения этих бактерий, из-за чего возникает воспалительный процесс в данном фолликуле. Развивается болезнь под названием «акне», гораздо более известная как воспалительная угревая сыпь (прыщи на коже). Следует помнить, что акне может развиваться и по другим, не связанным с инфекционным началом причинам. Но

в случае подтверждения бактериальной этиологии возможно лечение с помощью антибиотиков, выбор которых делают на основании определения антибиотикорезистентности выделенного от пациента штамма.

В семействе *Cellulomonadaceae* из подпорядка *Micrococcineae* порядка *Actinomycetales* патогенным для человека является вид *Tropheryma whipplei*. Эти микроорганизмы — исходно обитатели почв, но при попадании на слизистые оболочки человека захватываются там макрофагами и переносятся под слизистую оболочку. Если цидная активность макрофагов по каким-либо причинам снижена, развивается состояние, известное как **болезнь Уиппла**. Находящиеся внутри фагоцитов бактерии размножаются, покидают фаголизосому и, находясь в цитоплазме, приводят макрофаг к гибели. Освободившиеся при этом бактерии поглощаются новыми макрофагами, а выделившиеся при распаде макрофагов медиаторы воспаления привлекают новые фагоцитирующие клетки. Продолжающееся воспаление определяет симптомы болезни Уиппла на гистологическом уровне — в воспаленном участке наблюдается инфильтрация ткани избыточным количеством макрофагов, локальное нарушение кровообращения и нарушение нормального функционирования эпителия, расположенного на этом базальном слое. Чаще всего таким изменениям подвергается тонкий кишечник, поэтому симптоматика на уровне организма выражается в диарее, периодических болях в животе, лихорадке, потере веса. Последний симптом объясняется резким снижением всасывающей способности эпителия кишечника. При этом у болеющих развивается и полигиповитаминоз, который добавляет свои симптомы в общую картину болезни.

Без лечения происходит постепенное перемещение возбудителя с мигрирующими лейкоцитами в другие ткани и органы, что приводит к их поражению по описанной выше схеме.

Болезнь Уиппла встречается редко и в основном поражает фермеров и сельскохозяйственных рабочих, связанных с земляными работами. Считается, что для развития этого заболевания имеется генетическая предрасположенность, поскольку известны случаи заболевания нескольких человек в одной семье, хотя инфицирование людей друг от друга считается невозможным — болеющие не выделяют возбудителя инфекции в окружающую среду.

В настоящее время для лечения болезни используются антибиотики тетрациклинового ряда. При отсутствии улучшения применяют сульфаниламиды последних поколений. При генерализации процесса сочетают антибиотикотерапию с введением глюкокортикоидов.

Еще в одном семействе подпорядка *Micrococcineae* — *Dermatophilaceae* — отмечены возбудители болезней животных и человека. Они поражают кожные покровы в местах с выраженными кератиновыми утолщениями (у человека — ладони и подошвы, у животных — кожу и копыта) благодаря продукции кератинолитических ферментов, отличаются способностью формировать филаментозные клетки и клетки коккоидной формы, а также подвижные зооспоры. Основным видом, поражающим человека, считается распространенный в тропическом климате *Dermatophilus congolensis*. Заражение происходит преимущественно при контактах с болеющими животными и при укусах клещей.

В семействе *Thermomonosporaceae* из подпорядка *Streptosporangineae* порядка *Actinomycetales* патогенным для человека является вид *Actinmadura madurae*. Этот микроорганизм при попадании из почвы, где он постоянно обитает, на микрорповреждения кожи, вызывает поражения, сравнимые с мицетомами, возникающими при заражении патогенными грибами. Чаще всего такие повреждения регистрируются на подошвах ног, но могут переходить в подкожную клетчатку, мышечную ткань и кости. Лечение проводят сочетанием стрептомицина и дапсона либо стрептомицина и сульфаниламидов.

В порядке *Bifidobacteriales* в семействе *Bifidobacteriaceae* имеющим медицинское значение видом является *Gardnerella vaginalis*. Это один из возбудителей **бактериального вагиноза**, развивающегося при дисбактериозе влагалища. При снижении численности лактобацилл, поддерживающих колонизационную резистентность слизистой оболочки влагалища, численность передающихся половым путем гарднерелл может существенно возрасти, что и приводит к усиленному отделению секрета слизистых оболочек. Секрет имеет пенистую консистенцию и неприятный рыбный запах. Осложнениями при отсутствии лечения могут быть воспаления органов малого таза, а при беременности – преждевременные роды. Чаще всего такая инфекция оказывается смешанной, но гарднереллы считаются одним из основных видов. У мужчин бактерии данного вида могут вызывать баланит и неспецифический уретрит.

Лечение осуществляют сочетанием метранидозола и вагинальных пробиотиков на основе лактобактерий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

*Борисов, Л. Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. М., 2002.

*Коротяев, А. И.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. СПб., 2002.

Медицинская микробиология / под ред. акад. В. И. Покровского, проф. О. К. Поздеева. М., 1999.

Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : в 2 т. / под ред. В. В. Зверева и М. Н. Бойченко. М., 2010.

*Поздеев, О. К.* Медицинская микробиология / О. К. Поздеев. М., 2001.

*Berman, J. J.* Taxonomic Guide to Infectious Diseases. Understanding the Biologic Classes of Pathogenic Organisms / J. J. Berman. Academic Press is imprint of Elsevier, 2012.

*Engleberg, N. G.* Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease / N. G. Engleberg, V. DiRita, T. S. Dermody. Fifth edition. Lippincott, 2013.

Medical Microbiology and Infection. Lecture Notes. Fifth edition / T. Elliott [et al.]. Wiley-Blackwell, 2011.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА БАКТЕРИЙ И ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<b>Отдел (филум) – <i>Gracilicutes</i> (<i>Proteobacteria</i>)</b>	
<b>Класс – <i>Scotobacteria</i> (<math>\alpha</math>-<i>Proteobacteria</i>)</b>	
<b>Порядок – <i>Rhizobiales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Bartonellaceae</i> (с. 134–135)</b>	
<i>Bartonella bacilliformis</i>	Болезнь Карриона (лихорадка Ороя, перуанская бородавка)
<i>Bartonella quintana</i>	Траншейная лихорадка
<i>Bartonella henselae</i>	Болезнь кошачьих царапин
<b>Семейство – <i>Brucellaceae</i> (с. 135–137)</b>	
<i>Brucella melitensis</i>	Бруцеллез
<i>Brucella abortus</i>	Бруцеллез
<b>Порядок – <i>Rickettsiales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Anaplasmataceae</i> (с. 137)</b>	
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Моноцитарный эрлихиоз человека
<i>Anaplasma phagocytophylum</i>	Человеческий гранулоцитарный анаплазмоз
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	Лихорадка сеннетсу
<i>Wolbachia pipientis</i>	Речная слепота

<b>Порядок – Rickettsiales</b>	
<b>Семейство – Rickettsiaceae</b> (с. 138–140)	
<i>Rickettsia typhi</i>	Мышиный (крысиный) или эндемический тиф
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Эпидемический (сыпной) тиф
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Лихорадка Скалистых гор
<i>Rickettsia conorii</i>	Мышиный (крысиный) или эндемический тиф
<i>Rickettsia australis</i>	Квинслендский клещевой тиф
<i>Rickettsia honei</i>	Клещевая пятнистая лихорадка флиндерских островов
<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Лихорадка цуцугамуши (японская речная лихорадка, кустарниковый тиф)
<b>Класс – Scotobacteria (<math>\beta</math>-Proteobacteria)</b>	
<b>Порядок – Burkholderiales</b>	
<b>Семейство – Alcaliginaceae</b> (с. 140–141)	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	Заболевания мочевыводящей системы
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	Инфекционный кератит при пользовании контактными линзами
<i>Bordetella pertussis</i>	Коклюш (с. 140–141)
<i>Bordetella parapertussis</i>	Коклюш (с. 140–141)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Бронхит (с. 140)
<b>Семейство – Burkholderiaceae</b> (с. 141–142)	
<i>Burkholderia mallei</i>	Сап
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Мелиоидоз (ложный сап, болезнь Флетчера – Стэнтона, болезнь Уитмора)
<b>Порядок – Neisseriales</b>	
<b>Семейство – Neisseriaceae</b> (с. 142–146)	
<i>Eikenella corrodens</i>	Бактериемия с последующим развитием эндокардита
<i>Kingella kingae</i>	Бактериемия с последующим развитием эндокардита
<i>Neisseria meningitidis</i>	Детский бактериальный менингит
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Гонорея, бленнорея новорожденных
<b>Класс – Scotobacteria (<math>\gamma</math>-Proteobacteria)</b>	
<b>Порядок – Enterobacteriales</b>	
<b>Семейство – Plesiomonaceae</b> (с. 146–147)	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Гастроэнтериты средней тяжести

Семейство – <i>Enterobacteriaceae</i> (с. 147–160)	
<i>Edwardsiella tarda</i>	Гастроэнтериты средней тяжести (эдвардсиеллезы)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Enterobacter cloacae</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Proteus mirabilis</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Proteus penneri</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Proteus vulgaris</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Morganella morganii</i>	Летняя диарея
<i>Providencia rettgeri</i>	Внутрибольничные (госпитальные) инфекции
<i>Providencia stuartii</i>	Болезнь пурпурного мочевого мешка
<i>Escherichia coli</i>	Колибактериозы (поражения внутренних органов или нагноения открытых ран)
<i>Escherichia coli</i> ЭПКП	Сальмонеллоподобные эшерихиозы
<i>Escherichia coli</i> ЭТКП	Холероподобные эшерихиозы
<i>Escherichia coli</i> ЭИКП	Шигелоподобные эшерихиозы
<i>Escherichia coli</i> ЭАКП	Хронический детский понос
<i>Escherichia coli</i> ЭГКП	Геморрагический колит
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Поражение дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	Озена
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>rhinoscleromatis</i>	Риносклерома
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Поражение дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы
<i>Klebsiella granulomatis</i>	Паховая гранулема
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhi	Брюшной тиф
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Paratyphi A	Паратиф А
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Schottmuelleri	Паратиф В

<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Enteritidis, serovar Typhimurium, serovar Choleraesuis	Гастроэнтериты
<i>Shigella dysenteriae</i>	Бактериальная дизентерия
<i>Shigella flexneri</i>	Бактериальная дизентерия
<i>Shigella boydii</i>	Бактериальная дизентерия
<i>Shigella sonnei</i>	Бактериальная дизентерия
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Кишечные инфекции в форме гастроэнтеритов
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Мезентериальный лимфаденит и бактериемия
<i>Yersinia pestis</i>	Чума
<b>Порядок – <i>Cardiobacteriales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Cardiobacteriaceae</i></b> (с. 160)	
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Бактериемия с последующим развитием эндокардита
<b>Порядок – <i>Legionellales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Coxiellaceae</i></b> (с. 160–161)	
<i>Coxiella burnetii</i>	Ку-лихорадка
<b>Семейство – <i>Legionellaceae</i></b> (с. 161–163)	
<i>Fluoribacter bozemanae</i>	Пневмония у лиц с иммунодефицитами
<i>Legionella pneumophila</i>	Болезнь легионеров
<b>Порядок – <i>Pasteurellales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Pasteurellaceae</i></b> (с. 163–164)	
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	Бактериемия с последующим развитием эндокардита
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Периодонтит
<i>Pasteurella multocida</i>	Поражение кожи, инфекционный целлюлит
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Бактериемия с последующим развитием эндокардита
<i>Haemophilus influenzae</i>	Пневмонии, бронхиты, эпиглоттиты, отиты
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Мягкий шанкр человека

<b>Порядок – Pseudomonadales</b>	
<b>Семейство – Moraxellaceae</b> (с. 164)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Постоперационные и постожоговые заболевания кожи, пневмония у пациентов с аппаратами для искусственного дыхания
<i>Moraxella catarrhalis</i>	У детей – воспаление среднего уха, у взрослых – синуситы, бронхиты, пневмонии и сепсис
<b>Семейство – Pseudomonadaceae</b> (с. 164–165)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Контаминация длительно используемого медицинского оборудования, госпитальные вспышки
<b>Порядок – Thiotrichales</b>	
<b>Семейство – Francisellaceae</b> (с. 165)	
<i>Francisella philomiragia</i>	Сепсис у людей с иммунодефицитами
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия
<i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>novicida</i>	Сепсис у людей с иммунодефицитами
<b>Порядок – Vibrionales</b>	
<b>Семейство – Vibrionaceae</b> (с. 165–168)	
<i>Vibrio cholerae</i>	Холера
<b>Класс – Scotobacteria (ε-Proteobacteria)</b>	
<b>Порядок – Campylobacterales</b>	
<b>Семейство – Campylobacteraceae</b> (с. 168)	
<i>Campylobacter jejuni</i>	Кампилобактериальные энтериты
<i>Campylobacter fetus</i>	Септические состояния у новорожденных
<b>Семейство – Helicobacteraceae</b> (с. 169–171)	
<i>Helicobacter pylori</i>	Гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома (рак) желудка
<b>Отдел (филум) – Gracilicutes</b>	
<b>Класс – Spirochaetes</b>	
<b>Порядок – Spirochaetales</b>	
<b>Семейство – Leptospiraceae</b> (с. 171–172)	
<i>Leptospira interrogans</i>	Лептоспирозы (семидневная лихорадка, лихорадка на нукаями, кейнфилдская лихорадка, болезнь Васильева – Вейля и др.)

<b>Семейство – Spirochaetaceae</b> (с. 172–176)	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Лайм-боррелиоз (лаймская болезнь)
<i>Borrelia afzelii</i>	Лайм-боррелиоз в Европе
<i>Borrelia garinii</i>	Лайм-боррелиоз в Европе
<i>Borrelia recurrentis</i>	Эпидемический возвратный тиф
<i>Borrelia duttonii</i> и другие эндемично рас- пространенные виды	Эндемический возвратный тиф в разных странах
<i>Treponema denticola</i>	Периодонтит
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>	Сифилис
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pertenue</i>	Фрамбезия
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>carateum</i>	Пинта
<i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>endemicum</i>	Беджель
<b>Семейство – Brachyspiraceae</b> (с. 176)	
<i>Brachyspira aalborgi</i>	Диарея и ректальное кровотечение
<b>Семейство – Spirillaceae</b> (с. 176–177)	
<i>Spirillum minus</i>	Болезнь крысиного укуса
<b>Отдел (филум) – Bacteroidetes</b>	
<b>Класс – Bacteroidia</b>	
<b>Порядок – Bacteroidales</b>	
<b>Семейство – Bacteroidaceae</b> (с. 177)	
<i>Bacteroides fragilis</i>	Перитонит, переходящий в абдоминальный абсцесс
<b>Семейство – Porphyromonadaceae</b> (с. 177)	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Гингивит, нома (водяной рак рта)
<b>Семейство – Prevotellaceae</b> (с. 177–178)	
<i>Prevotella dentalis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Prevotella intermedia</i>	Заболевания зубов, верхних дыхательных путей и прилегающих синусов, бактериемия
<i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>	Заболевания женских половых органов при дисбактериозе влагалища

<b>Класс – <i>Flavobacteria</i></b>	
<b>Порядок – <i>Flavobacteriales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Flavobacteriaceae</i></b> (с. 178)	
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	Менингит у недоношенных младенцев
<b>Отдел (филум) – <i>Fusobacteria</i></b>	
<b>Класс – <i>Fusobacteriia</i></b>	
<b>Порядок – <i>Fusobacteriales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Fusobacteriaceae</i></b> (с. 178)	
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Хейверхиллская лихорадка (болезнь крысиного укуса в США)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Рецидивирующие ангины, тонзиллярные абсцессы и реже, как их продолжение, бактериемия в форме синдрома Лемьера
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Пародонтиты, одонтогенные опухоли, постхирургический сепсис, заболевания кожи лица
<b>Отдел (филум) – <i>Firmicutes</i></b>	
<b>Класс – <i>Bacilli (Firmibacteria)</i></b>	
<b>Порядок – <i>Bacillales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Listeriaceae</i></b> (с. 178–179)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Пищевые инфекции
<i>Listeria ivanovii</i>	Энтериты с выраженной бактериемией
<b>Семейство – <i>Staphylococcaceae</i></b> (с. 179–182)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Поражения кожи и мягких тканей, поражения дыхательной системы, бактериемия и септицемия с поражениями кровеносной, опорно-двигательной и нервной систем, пищевые отравления, токсический шок
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Инфекции мочевыделительной системы; бактериемии, возникшие после полостных хирургических операций; воспаления при протезировании суставов
<b>Семейство – <i>Bacillaceae</i></b> (с. 182–184)	
<i>Bacillus anthracis</i>	Сибирская язва
<b>Порядок – <i>Lactobacillales</i></b>	
<b>Семейство – <i>Enterococcaceae</i></b> (с. 185)	
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Заболевания мочевыделительной системы; бактериемия, приводящая к эндокардитам или менингитам

<b>Семейство – Streptococcaceae</b> (с. 185–190)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Поражения кожи подкожной жировой клетчатки, поражения дыхательной системы и прилегающих полостей, скарлатина, поражения сердца, сосудов, суставов, нервов, почек (гломерулонефрит), кожи (подкожная узелковость, эритема маргинатум)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Стрептококковая пневмония
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Осложнения при беременности
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Респираторные заболевания, нагноения мягких тканей
<i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus sanguinis</i> <i>Streptococcus gordonii</i>	Системные инфекции и эндокардиты у пациентов со сниженным количеством нейтрофилов (нейтропенией)
<i>Streptococcus mutans</i> <i>Streptococcus sobrinus</i>	Развитие кариеса зубов
<b>Класс – Clostridia</b>	
<b>Порядок – Clostridiales</b>	
<b>Семейство – Clostridiaceae</b> (с. 190–194)	
<i>Clostridium difficile</i>	Псевдомембранный колит
<i>Clostridium botulinum</i>	Ботулизм
<i>Clostridium perfringens</i>	Энтерит, анаэробная раневая газовая инфекция (кlostридиальный миозит, газовая гангрена)
<i>Clostridium novyi</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium histolyticum</i>	Анаэробная раневая газовая инфекция (кlostридиальный миозит, газовая гангрена)
<i>Clostridium tetani</i>	Столбняк
<b>Отдел (филум) – Tenericutes</b>	
<b>Класс – Mollicutes</b>	
<b>Порядок – Mycoplasmatales</b>	
<b>Семейство – Mycoplasmataceae</b> (с. 194–196)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Микоплазменная пневмония
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Заболевания мочеполовой системы
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Заболевания мочеполовой системы
<i>Ureaplasma parvum</i>	Заболевания мочеполовой системы

<b>Отдел (филум) – Chlamydiae</b>	
<b>Класс – Chlamydiae</b>	
<b>Порядок – Chlamydiales</b>	
<b>Семейство – Chlamydiaceae</b> (с. 196–199)	
<i>Chlamydia trachomatis</i> bv. <i>trachoma</i> серовары А, В и С	Трахома
<i>Chlamydia trachomatis</i> bv. <i>trachoma</i> серовары от D до K	Воспалительные заболевания мочеполовой системы
<i>Chlamydia trachomatis</i> bv. <i>lymphogranuloma venereum</i> (серовары L1, L2 и L3)	Паховый лимфогранулематоз
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Медленнотекущая пневмония
<i>Chlamydia psittaci</i>	Пситтакоз, орнитоз
<b>Отдел (филум) – Actinobacteria</b>	
<b>Класс – Actinobacteria</b>	
<b>Порядок – Actinomycetales</b>	
<b>Семейство – Actinomycetaceae</b> (с. 200)	
<i>Actinomyces israelii</i> <i>Actinomyces viscosus</i> <i>Actinomyces gerenseriae</i>	Поражения слизистых оболочек ротовой полости
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Фаринготонзиллит
<b>Семейство – Corynebacteriaceae</b> (с. 200–202)	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
<b>Семейство – Nocardiaceae</b> (с. 202)	
<i>Nocardia asteroides</i>	Пневмония
<i>Nocardia brasiliensis</i>	Поражения кожи и подкожной жировой клетчатки
<i>Rhodococcus equi</i>	Сходное по симптоматике с туберкулезом поражение легких
<b>Семейство – Mycobacteriaceae</b> (с. 202–210)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Туберкулез легких (95 % случаев)
<i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycobacterium africanum</i> <i>Mycobacterium canettii</i> <i>Mycobacterium microti</i>	Туберкулез легких (5 % случаев)

<i>Mycobacterium leprae</i>	Лепра (проказа)
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Похожие на туберкулез заболевания легких
<i>Mycobacterium marinum</i>	Специфические поражения кожных покровов (аквариумная гранулема)
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	Шейный лимфаденит у детей
<i>Mycobacterium malmoense</i>	Хроническое воспаление легких
<i>Mycobacterium gordonae</i>	Перитонит, поражения кожи и менингит
<i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i>	Поражения различных органов у ВИЧ-инфицированных людей
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Внутрибольничные заболевания
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Язва Бурули
<i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium chelonae</i>	Заболевания кожи, постоперационные осложнения, воспаление легких
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Поражения кожи и мягких тканей
<b>Семейство – Propionibacteriaceae</b> (с. 210)	
<i>Cutibacterium acnes</i>	Акне
<b>Семейство – Cellulomonadaceae</b> (с. 211)	
<i>Tropheryma whipplei</i>	Болезнь Уиппла
<b>Семейство – Dermatophilaceae</b> (с. 211)	
<i>Dermatophilus congolensis</i>	Поражения кожных покровов
<b>Семейство – Thermomonosporaceae</b> (с. 211)	
<i>Actinmadura madurae</i>	Поражения кожных покровов
<b>Порядок – Bifidobacteriales</b>	
<b>Семейство – Bifidobacteriaceae</b> (с. 212)	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Бактериальный вагиноз при дисбактериозе влагалища

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

абсолютно смертельная доза (ДСЛ или DCL), 34  
агрессины, *См.* факторы агрессивности  
акне, 210  
актиномикозы, 200  
анатоксины, 91  
антибиотики, 114  
    аминогликозиды, 118  
    бацитрацины, 117  
    ванкомицин, 118  
    грамцидины, 118  
    карбапенемы, 117  
    линкозамиды, 119  
    липопептиды, 118  
    макролиды, 119  
    пенициллины, 115  
    полиены, 118  
    полимиксины, 118  
    рифампицин, 120  
    стрептограммины, 119  
    тетрациклины, 119  
    фосфомицин, 118  
    хлорамфеникол, 119  
    цефалоспорины, 116  
    циклосерин, 118  
антибиотикорезистентность, 124  
антимикробные средства небиологического происхождения, 120  
антропозооноз, 23  
антропоноз, 23  
аутовакцина, 128

### Б

бактериальный вагиноз, 212  
бактериемия, 22  
бактерии группы кишечной палочки (БГКП), 97  
бактерии группы протей, 103  
беджель, 174  
Безредка, А. М., 11  
Бергман, Эрнст, 7  
болезнь  
    Брилля – Цинссера, 138  
    Вейля, 172  
    Карриона, 134  
    кошачьих царапин, 135  
    крысиного укуса, 176  
    легионеров, 162  
    пурпурного мочевого мешка, 148  
    Уиппла, 211  
    Уитмора, 142  
Хансена, 207  
Боровский, П. Ф., 13  
ботулизм, 191  
бруцеллез, 135

### В

вакцина БЦЖ, 205  
вакцинация, 87  
вакциноотерапия, 128  
вакцины, 90

живые, 91  
моно- и поли-, 93  
рекомбинантные, 92  
убитые, 91  
химические, 91  
Вейнберг, М. В., 11  
вирулентность, 32  
вирусемия, 22  
внеклеточные нейтрофильные ловушки  
(NETs), 53  
Всемирная организация здравоохранения  
(ВОЗ), 23  
вторичная инфекция, 19  
входные ворота инфекции, 22

## Г

Габричевский, Г. Н., 12  
Гамалея, Н. Ф., 14  
гельминтозы, 19  
Генле, Ф., 6  
гиалуронидаза, 41

## Д

девятипоясный броненосец, 208  
дифтерия, 200  
ДЛ50 (ЛД50, DL50), 35

## Е

единицы вирулентности, 34  
Ермольева, З. В., 16

## З

Заболотный, Д. К., 13  
Здродовский, П. Ф., 16  
Зильбер, Л. А., 16  
зооноз, 23

## И

иммуномодулятор, 128  
иммунотерапия, 127  
инвазия, 39

индекс, 99  
инкубационный период, 26, 28  
инфекционные болезни, 18  
инфекционный процесс, См. инфекция  
инфекция, 17  
инфицирующая доза (ИД или ID), 25

## К

коагулаза, 43  
коклюш, 140  
колифаги, 103  
коллагеназа, 41  
Кох, Р., 6  
критическая доза, 26

## Л

Лаверан, Ш., 13  
Лайм-боррелиоз, 172  
ЛД50, См. ДЛ50  
Левенгук, А. ван, 5  
лепра (проказа), 207  
лепрозорий, 209  
Леш, Ф. А., 13  
Листер, Дж., 7  
листериозы, 179  
лихорадка  
Ку, 160  
траншейная, 134  
хейверхиллская, 178  
Ороя, См. болезнь Карриона  
сеннетсу, 137  
Скалистых гор, 139  
цуцугамуши, 139

## М

Марциновский, Е. И., 13  
Международная классификация болезней  
(МКБ), 23  
мелиоидоз, 142  
Метод Кербера, 35  
Мечников, И. И., 9  
микозы, 19  
микробное число (МЧ), 96  
микробоемия, 22  
микст-инфекция, 19

минимальная смертельная доза (ДЛМ или DLM), 35  
Минх, Г. Н., 12  
моноинфекция, 19  
Мочутковский, О. О., 12  
М-протеин (М-белок), 44  
муциназа, 42

## Н

налидиксовая кислота, 121  
НАСЕК, 142  
незавершенный фагоцитоз, 41  
нейраминидаза (сиалидаза), 42  
нетуберкулезные микобактерии, 209  
нитроимидазолы, 121  
нитрофураны, 121  
нома (водяной рак рта), 177

## О

общее микробное число (ОМЧ), См.  
микробное число  
общие колиформные бактерии (ОКБ), 99  
озена, 152  
оксазолидиноны, 122

## П

паратиф А, 154  
паратиф В, 154  
Пастер, Л., 5  
пастереллез, 163  
патогенность, 31  
паховый лимфогранулематоз, 196  
пенетрация, 39  
период выздоровления (реконвалесценции), 30  
период разгара болезни, 30  
перуанская бородавка, См. болезнь Карриона  
пинта, 174  
полиинфекция, 19  
проба Манту, 203  
проблема лекарственной резистентности, 123  
Провачек, С., 8  
продромальный период, 29

проказа, См. лепра  
протозооemia, 22  
протозоознозы, 19

## Р

реинфекция, 19  
рецидив, 19  
речная слепота, 137  
Риккетс, Х. Т., 8  
риккетсиозы, 138  
риносклерома, 152  
Роха Лима, Э. да, 8  
Ру, П. П. Э., 12

## С

Савченко, И. Г., 14  
Самойлович, Д., 11  
санитарная микробиология, 95  
санитарно-микробиологическое исследование  
воды, 106  
воздуха, 109  
пищевых продуктов, 109  
почвы, 107  
санитарно-показательные микроорганизмы (СПМ), 97  
сап, 141  
сапроноз, 23  
секреция  
CU секреторный путь, 78  
Сес-путь, 56  
система секреции типа I (T1SS), 60  
система секреции типа II (T2SS), 61  
система секреции типа III (T3SS), 63  
система секреции типа IV (T4SS), 66  
система секреции типа V (T5SS), 69  
система секреции типа VI (T6SS), 71  
система секреции типа VII (T7SS), 75  
ТАТ-путь, 58  
септикопиемия, 22  
септицемия (сепсис), 22  
серотерапия, 127  
сибирская язва, 182  
система автотранспортеров, См. Система секреции типа V (T5SS)  
сифилис, 174  
Смординцев, А. А., 16

стадия инфицирования, 25  
стафилококки воздушной среды, 104  
столбняк, 194  
сульфаниламиды, 120  
суперантигены, 55  
суперинфекция, 19

## Т

Тарасевич, Л. А., 13  
термотолерантные колиформные бактерии (ТКБ), 99  
Тимаков, В. Д., 16  
титр, 99  
тиф  
    брюшной, 154  
    мышинный, 138  
    эндемический возвратный, 174  
    эпидемический, 138  
    эпидемический возвратный, 173  
токсинемия, 22  
токсины бактериальные, 46  
триада (принцип) Генле – Коха, 6  
триметоприм, 121  
туберкулез, 202  
туляремия, 165

## У

условно-патогенные микроорганизмы, 32

## Ф

фаготерапия, 128  
факторы агрессивности, 44  
факторы адгезии и колонизации, 37  
факторы пенетрации и инвазии, 39

фекальные кишечные палочки (ФКП или ФКБ), 99  
фибринолизин, 43  
формы (или виды) инфекций, 19  
фрамбезия, 174  
фторхинолоны, 121

## Х

Хавкин, В. А., 11  
химиотерапевтический индекс, 113  
хинолоны, 121

## Ц

Ценковский, Л. С., 9  
Циклинская, П. В., 12

## Ч

Чистович, Н. Я., 14  
чума, 158

## Ш

шигеллезы, 155

## Э

эдвардсиеллезы, 147  
экзотоксины, 46  
эластаза, 41  
эндотоксины, 47  
энтерококки, 100  
Эрлих, П., 10  
эрлихиозы, 137  
эшерихиозы, 148

## A

*Acinetobacter baumannii*, 164  
*Actinomadura madurae*, 211  
*Actinomyces israelii* и др., 200  
*Aggregatibacter aphrophilus* и др., 163  
*Alcaligenes faecalis*, 140  
*Alcaligenes xylosoxidans*, 140  
*Anaplasma phagocytophylum*, 137  
*Arcanobacterium haemolyticum*, 200

## B

*Bacillus anthracis*, 182  
*Bacteroides fragilis*, 177  
*Bartonella bacilliformis*, 134  
*Bartonella henselae*, 135  
*Bartonella quintana*, 135  
*Bordetella bronchiseptica*, 140  
*Bordetella parapertussis*, 140  
*Bordetella pertussis*, 140  
*Borrelia afzelii*, 173  
*Borrelia burgdorferi*, 172  
*Borrelia garinii*, 173  
*Borrelia recurrentis*, 173  
*Brachyspira aalborgi*, 176  
*Brachyspira pilosicoli*, 176  
*Brucella abortus*, 136  
*Brucella melitensis*, 136  
*Burkholderia cepacia*, 142  
*Burkholderia mallei*, 141  
*Burkholderia pseudomallei*, 141

## C

*Campylobacter fetus*, 168  
*Campylobacter jejuni*, 168  
*Cardiobacterium hominis*, 160  
*Chlamydia trachomatis*, 196  
*Chlamydia pneumoniae*, 197  
*Chlamydia psittaci*, 197  
*Clostridium botulinum*, 191  
*Clostridium difficile*, 190  
*Clostridium perfringens*, 193  
*Clostridium tetani*, 194  
*Corynebacterium diphtheriae*, 200  
*Coxiella burnetii*, 160  
*Cutibacterium acnes*, 210

## D

*Dermatophilus congolensis*, 211

## E

*Edwardsiella tarda*, 147  
*Ehrlichia chaffeensis*, 137  
*Eikenella corrodens*, 142  
*Elizabethkingia meningoseptica*, 178  
*Enterobacter cloacae* и др., 147  
*Enterococcus faecalis*, 185  
*Enterococcus faecium*, 185  
*Escherichia coli*  
EAggEC, 150  
EIEC, 150  
EHEC, 150  
EPEC, 149  
ETEC, 149  
*Escherichia coli*, 148

## F

*Fluoribacter bozemananae*, 161  
*Francisella philomiragia*, 165  
*Francisella tularensis*, 165  
*Francisella tularensis* subsp. *novicida*, 165  
*Fusobacterium necrophorum*, 178  
*Fusobacterium nucleatum*, 178

## G

*Gardnerella vaginalis*, 212

## H

*Haemophilus ducreyi*, 164  
*Haemophilus influenzae*, 164  
*Helicobacter pylori*, 169

## K

*Kingella kingae*, 142  
*Klebsiella granulomatis*, 153  
*Klebsiella pneumoniae*, 151  
*Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, 152  
*Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, 152

## L

*Legionella pneumophila*, 162  
*Leptospira interrogans*, 171  
*Listeria ivanovii*, 179  
*Listeria monocytogenes*, 179

## M

*Moraxella catarrhalis*, 164  
*Morganella morgani*, 147  
*Mycobacterium africanum*, 202  
*Mycobacterium avium*, 210  
*Mycobacterium bovis*, 202  
*Mycobacterium canettii*, 202  
*Mycobacterium chelonae*, 210  
*Mycobacterium fortuitum*, 210  
*Mycobacterium gordonae*, 209  
*Mycobacterium intracellulare*, 210  
*Mycobacterium kansasii*, 209  
*Mycobacterium leprae*, 207  
*Mycobacterium malmoense*, 209  
*Mycobacterium marinum*, 209  
*Mycobacterium microti*, 202  
*Mycobacterium scrofulaceum*, 209  
*Mycobacterium smegmatis*, 210  
*Mycobacterium tuberculosis*, 202  
*Mycobacterium ulcerans*, 210  
*Mycobacterium xenopi*, 210  
*Mycoplasma genitalium*, 195  
*Mycoplasma hominis*, 196  
*Mycoplasma pneumoniae*, 195

## N

*Neisseria gonorrhoeae*, 143  
*Neisseria meningitidis*, 143  
*Neorickettsia sennetsu*, 137  
*Nocardia asteroides*, 202  
*Nocardia brasiliensis*, 202

## P

*Pasteurella multocida*, 163  
*Plesiomonas shigelloides*, 146  
*Porphyromonas gingivalis*, 177  
*Prevotella bivia*, 178  
*Prevotella dentalis*, 177  
*Prevotella disiens*, 178

*Prevotella intermedia*, 178  
*Prevotella melaninogenica*, 178  
*Proteus mirabilis* и др., 147  
*Providencia rettgeri*, 148  
*Providencia stuartii*, 148  
*Pseudomonas aeruginosa*, 164

## R

*Rhodococcus equi*, 202  
*Rickettsia prowazekii*, 138  
*Rickettsia rickettsii*, 139  
*Rickettsia tsutsugamushi*, 140  
*Rickettsia typhi*, 138

## S

*Salmonella bongori*, 153  
*Salmonella enterica*, 153  
Choleraesuis, 154  
Enteritidis, 154  
Paratyphi A, 154  
Schottmuelleri, 154  
Typhi, 154  
Typhimurium, 154  
*Shigella boydii*, 155  
*Shigella dysenteriae*, 155  
*Shigella flexneri*, 155  
*Shigella sonnei*, 155  
*Spirillum minus*, 176  
*Staphylococcus aureus*, 180  
MRSA, 182  
VRSA, 182  
*Staphylococcus epidermidis*, 182  
*Streptobacillus moniliformis*, 178  
*Streptococcus agalactiae*, 189  
*Streptococcus dysgalactiae*, 189  
*Streptococcus gordonii*, 190  
*Streptococcus mitis*, 190  
*Streptococcus mutans*, 190  
*Streptococcus pneumoniae*, 188  
*Streptococcus pyogenes*, 186  
*Streptococcus sanguinis*, 190  
*Streptococcus sobrinus*, 190

## T

*Treponema pallidum*, 174  
*Tropheryma whippelii*, 211

## U

*Ureaplasma parvum*, 195

*Ureaplasma urealyticum*, 195

## V

*Vibrio cholerae*, 165

## W

*Wolbachia pipientis*, 137

## Y

*Yersinia enterocolitica*, 159

*Yersinia pestis*, 158

*Yersinia pseudotuberculosis*, 159

Учебное издание

**Песнякевич** Александр Георгиевич

**МЕДИЦИНСКАЯ И САНИТАРНАЯ  
МИКРОБИОЛОГИЯ**

Учебное пособие

Редактор *Н. Ф. Акулич*

Художник обложки *Т. Ю. Таран*

Технический редактор *Т. К. Раманович*

Компьютерная верстка *С. Н. Егоровой*

Корректор *Е. В. Гордейко*

Подписано в печать 16.08.2017. Формат 70×100/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 18,7. Уч.-изд. л. 20,5. Тираж 200 экз. Заказ

Белорусский государственный университет.  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/270 от 03.04.2014.  
Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.

Республиканское унитарное предприятие  
«Издательский центр Белорусского государственного университета».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 2/63 от 19.03.2014.  
Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.