

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Вятский государственный университет»
Биологический факультет
Кафедра микробиологии

Рекомендовано к использованию
в учебном процессе
протокол заседания кафедры
№ _____ от _____
Заведующий кафедрой,
доктор медицинских наук, профессор
_____ И.В. Дармов

И.В. Маракулин

Медицинская микробиология

Конспект лекций

Учебное пособие

Киров 2011

Допущено к изданию методическим советом биологического факультета ФГБОУ ВПО «ВятГУ» в качестве учебного пособия для студентов направления 020400 «Биология» всех профилей подготовки всех форм обучения

Маракулин, И. В.

Медицинская микробиология. Курс лекций: учебное пособие / И.В. Маракулин. – Киров: ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011. – 119 с.

Курс лекций предназначен для студентов направления 020400 «Биология» всех профилей подготовки для использования в качестве учебного пособия для самостоятельной работы при изучении дисциплины «Медицинская микробиология».

© ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция №1 Тема: «Инфекция. Инфекционный процесс. Пути распространения возбудителей. Классификация инфекционных заболеваний. Патогенность и вирулентность».....	4
Лекция №2 Тема: «Возбудители гнойно-воспалительных заболеваний и раневых инфекций».....	12
Лекция №3 Тема: «Возбудители бактериальных кишечных инфекций».....	28
Лекция №4 Тема: «Возбудители бактериальных респираторных и других воздушно-капельных инфекций».....	40
Лекция №5 Тема: «Возбудители венерических и урогенитальных инфекций».....	48
Лекция №6 Тема: «Возбудители зооантропонозных инфекций».....	58
Лекция №7 Тема: «Возбудители респираторных вирусных инфекций».....	67
Лекция №8 Тема: «Возбудители вирусных инфекций нервной системы. Прионовые инфекции».....	78
Лекция №9 Тема: «Возбудители кишечных вирусных инфекций и вирусных гепатитов».....	91
Лекция №10 Тема: «Вирусы, поражающие кожу, слизистые оболочки, лимфоидную и железистую ткани».....	101
Лекция №11 Тема: «Возбудители кандидоза, дерматомикозов и глубоких микозов. Возбудители протозойных инфекций».....	108
Список рекомендованной литературы.....	119

Раздел 1. Инфекция. Инфекционный процесс.

Лекция 1

Тема: «Инфекция. Инфекционный процесс. Пути распространения возбудителей. Классификация инфекционных заболеваний. Патогенность и вирулентность»

Вопросы:

1. Инфекция. Инфекционный процесс.
2. Пути распространения возбудителей инфекционных заболеваний.
3. Классификация инфекционных заболеваний.
4. Патогенность и вирулентность микроорганизмов.

1. Инфекция. Инфекционный процесс.

Инфекционный процесс – это комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой (В.И.Покровский).

В инфекционном процессе имеются три участника: **микроорганизм, макроорганизм, окружающая среда**.

Инфекционный процесс имеет широкий диапазон проявлений – от бессимптомного носительства до тяжелых форм инфекционной болезни.

Инфекция (инфекционный процесс) – сумма биологических реакций, которыми макроорганизм отвечает на внедрение микробного (инфекционного) агента, вызывающего нарушение гомеостаза. Аналогичные процессы, вызванные простейшими, называются **инвазиями**.

Бытует еще такое понятие как **инфекционный процесс** – ответная реакция коллектива на проникновение и циркуляцию в нем микробного агента.

Бактерионосительство – носительство возбудителя какого-либо инфекционного заболевания без клинических проявлений.

Персистенция – попадание возбудителя в организм человека, длительное существование в нем без проявления, как это происходит, например, с вирусом герпеса.

Отличия носительства от персистенции состоит в том, что в первом случае человек, выделяя возбудитель в окружающую среду, представляет опасность для окружающих, а во втором – микроорганизм в окружающую среду не выделяется.

Для развития инфекции весьма значима **инфицирующая доза** - минимальное количество микробных клеток, способных вызвать инфекцию.

Патогенетические и клинические особенности инфекционного процесса, а также локализацию возбудителя в организме часто определяет такой фактор, как **входные ворота инфекции** – ткани организма, через которые микроорганизм проникает в макроорганизм. Для одних микроорганизмов входные ворота строго определены (для вируса кори, гриппа – верхние дыхательные пути, для энтеробактерий – желудочно-кишечный тракт), для других входные ворота могут быть различны. Так, возбудитель сибирской язвы может проникать в организм через кожу, слизистые оболочки верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, вызывая соответственно кожную, легочную или кишечную формы заболевания.

2. Пути распространения возбудителей инфекционных заболеваний

Возбудители инфекционных заболеваний могут распространяться различными путями:

- воздушно-капельным (характерен для ветряной оспы, туберкулеза (легочной формы), коклюша, гриппа);
- фекально-оральным (характерен для возбудителей кишечных инфекций – холеры, дизентерии и т.д.);
- трансмиссивным (через кровь), который, в свою очередь, делится на перенос через носителя (гепатит В, ВИЧ-инфекция) или через

инфицированного насекомого-переносчика (клещевой энцефалит, блошиный и вшивый сыпной тиф и т.д.);

- контактно-бытовым: половым путем (ВИЧ-инфекция, гонорея и т.д.), через предметы (возбудители кишечных инфекций, кожных и т.д.).

В соответствии с путями передачи по **эпидемиологическому** принципу различают кишечные, воздушно-капельные или респираторные, трансмиссивные инфекции.

Особенности инфекционных болезней состоят в следующем:

- этиологическим фактором является микроорганизм;
- передаются от больного здоровому;
- после переболевания формируется, как правило, специфический иммунитет;
- характеризуются цикличностью течения;
- имеют ряд общих синдромов.

Инфекционное заболевание имеет определенные **клинические стадии** своего течения, выраженные в той или иной степени:

инкубационный – от момента проникновения инфекционного агента в организм человека до появления первых признаков заболевания; больной, как правило, в этот период не представляет опасности для окружающих, поскольку возбудитель обычно не выделяется в окружающую среду;

продромальный – проявление первых неспецифических симптомов заболевания; в этот период возбудители большинства заболеваний также не выделяются в окружающую среду, хотя, например, при кори, коклюше больной уже опасен для окружающих;

разгар заболевания – проявление специфических симптомов заболевания, сопровождающееся также выделением возбудителя из организма, вследствие чего он представляет опасность для окружающих.

Исход заболевания:

- выздоровление (реконвалесценция);

- рецидив заболевания – возврат клинических проявлений болезни без повторного заражения, за счет оставшихся в организме возбудителей, некачественной антибиотикотерапии – неполный курс, недостаточная эффективность;

- суперинфекция – инфицирование возникает повторно тем же возбудителем (грипп, гонорея, дизентерия);

- бактерионосительство;

- летальный исход.

Поскольку в различные периоды заболевания локализация возбудителя в организме меняется, то эти периоды должны учитываться при отборе проб для лабораторной диагностики.

3. Классификация инфекционных заболеваний

По числу возбудителей, вызывающих инфекционное заболевание, различают моноинфекции и смешанные (ассоциированные) инфекции. От последних надо отличать вторичную инфекцию, при которой к основной, первоначальной, уже развившейся, присоединяется другая, вызываемая новым возбудителем.

По степени тяжести все инфекционные заболевания делят на легкие, средней степени тяжести и тяжелые. Степень тяжести инфекционного заболевания имеет прямую зависимость от вирулентности микроорганизма и обратную от силы защитных механизмов макроорганизма. Инфекцию, протекающую без выраженных симптомов, называют **бессимптомной**, а при наличии характерного симптомокомплекса – **манифестной**.

Степень тяжести инфекционного заболевания также непосредственно связана с локализацией возбудителя в организме. По этому критерию инфекции делят на **очаговые**, при которых микроорганизмы локализуются в местном очаге и не распространяются по организму (например, ангина, фурункулез), и **генерализованные**, при которых возбудитель распространяется по организму лимфогенным или гематогенным путем. Наиболее тяжелой формой генерализованной инфекции является **сепсис**,

который характеризуется размножением возбудителя в крови и, как правило, тяжелым течением заболевания, так как почти всегда происходит на фоне резкого угнетения основных механизмов иммунитета. **Сепсис** отличается от **бактериемии**, при которой кровь выполняет только транспортную роль, а размножения в ней возбудителя не происходит.

При сепсисе, как правило, возникают вторичные очаги гнойного воспаления в органах. Это состояние часто называют **септикопиемией** (нередко при массовом поступлении в кровь бактерий и их токсинов развивается **токсико-септический** или **бактериальный шок**, вызывающий летальный исход в довольно сжатые сроки).

По длительности течения инфекционные заболевания делятся на **острые, хронические** и **латентные**.

В зависимости от источника, т.е. резервуара возбудителя, достаточно условно можно выделить инфекции:

сапронозные – заболевания, основным местом обитания и размножения возбудителей которых являются объекты окружающей среды, откуда они попадают в организм человека. К таким возбудителям можно отнести протей, псевдотуберкулез, легионеллез и др.

Антропонозные – заболевания, при которых единственным источником возбудителя является человек. К ним относятся дизентерия, холера, дифтерия, гонорея, сифилис, гепатит В, менингококковая инфекция, эпидемический сыпной тиф, эпидемический возвратный тиф и др.

Зоонозные – заболевания, при которых источником инфекции является больное животное, например, туляремия, бруцеллез, бешенство.

Зооантропонозные – заболевания, при которых источником является больной человек и животное, например, чума, сибирская язва, туберкулез, риккетсиозы.

По распространенности различают **эндемические** заболевания (регистрируются строго на определенных территориях) и **эпидемические**, распространенные на различных территориях. Эпидемии тесно связаны с

ареалом (местом) обитания переносчиков, к ним относятся эндемические риккетсиозы, клещевой возвратный тиф, боррелиоз, клещевые энцефалиты (вирусные инфекции).

Существуют такие понятия как **спорадическая заболеваемость** - единичные случаи болезни, **групповые вспышки** – ограниченные небольшим числом заболевших, **эпидемии** – число заболевших измеряется несколькими сотнями или тысячами, т.е. может охватывать большое количество людей на больших территориях (грипп, эпидемический вшивый сыпной тиф и др.), и **пандемии** – заболевание охватывает несколько стран и даже континентов. К наиболее широко известным относятся пандемии холеры, чумы, гриппа, которые сопровождают человечество на всем протяжении его истории.

Известно, что далеко не каждый микроорганизм может вызывать инфекцию. Таких микробов в мире подавляющее большинство. По способности вызывать инфекцию микроорганизмы делятся на три группы: **сапрофиты**, которые не способны вызывать инфекцию; **патогенные микроорганизмы**, которые вызывают заболевания; **условно патогенные микроорганизмы**, которые вызывают инфекцию, но только при определенных условиях и в первую очередь при снижении уровня естественной резистентности макроорганизма.

4. Патогенность и вирулентность

Патогенные и условно патогенные микроорганизмы, в отличие от сапрофитов, обладают **патогенностью**, т.е. потенциальной, генетически обусловленной способностью вызывать заболевание.

Патогенность – это видовой признак, присущий всем бактериям данного вида. Это качественный, стойкий признак.

Чтобы вызвать заболевание патогенный микроорганизм должен обладать еще одной характеристикой – **вирулентностью**, т.е. способностью не только проникать в макроорганизм, размножаться в нем, но и подавлять

его защитные силы, следствием чего является развитие инфекционной болезни.

Вирулентность – признак не видовой, как патогенность, а штаммовый, поскольку присущ не всему виду, а конкретным штаммам.

Как количественный признак вирулентность, в отличие от качественного – патогенности, измеряется дозой микроорганизмов, вызывающих определенный биологический эффект. Количественными характеристиками вирулентности являются:

1. DLM (минимальная летальная доза) – это количество бактерий, при введении которых соответствующим путем в организм лабораторных животных получают 95-98% гибели животных в эксперименте.

2. LD₅₀ – это количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте (расчётная величина).

3. DCL (смертельная доза) вызывает 100% гибель животных в эксперименте.

К факторам вирулентности относят:

1. Адгезию – способность бактерий прикрепляться к эпителиальным клеткам. Факторами адгезии являются реснички адгезии, адгезивные белки, липополисахариды у грамотрицательных бактерий, тейхоевые кислоты у грамположительных бактерий, у вирусов – специфические структуры белковой или полисахаридной природы.

2. Колонизацию – способность размножаться на поверхности эпителиальных клеток, что ведет к накоплению бактерий.

3. Пенетрацию – способность проникать в клетки.

4. Инвазию – способность проникать в подлежащие ткани. Эта способность связана с продукцией таких ферментов как гиалуронидаза и нейраминидаза.

5. Агрессию – способность противостоять факторам неспецифической и иммунной защиты организма.

К факторам агрессии относят:

1. Вещества разной природы, входящие в состав поверхностных структур клетки: капсулы, поверхностные белки и т.д. Многие из них подавляют миграцию лейкоцитов, препятствуют фагоцитозу.

2. Ферменты – протеаза, коагулаза, фибринолизин, литициназа.

3. Токсины, которые делятся на экзо- и эндотоксины.

Экзотоксины – высокотоксичные белки. Они термолабильны, являются сильными антигенами, на которые в организме вырабатываются антитела.

Эндотоксины – сложные комплексы липополисахаридной природы. Они термолабильны, являются слабыми антигенами, обладают общетоксическим действием. Кодируются хромосомными генами.

Раздел 2. Возбудители бактериальных инфекций человека.

Лекция №2

Тема: «Возбудители гнойно-воспалительных заболеваний и раневых инфекций»

Вопросы:

1. Возбудители стафилококковой инфекции.
2. Возбудители стрептококковой инфекции.
3. Гнойно-воспалительные заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства *Neisseriaceae*.
4. Грамотрицательные условно-патогенные бактерии – возбудители гнойно-воспалительных заболеваний.
5. Возбудители анаэробной инфекции.

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) – большая группа этиологически полиморфных заболеваний, возбудители которых принадлежат к различным систематическим группам бактерий. Клинические проявления ГВЗ очень разнообразны: от локальных (абсцессы, флегмоны и др.) до генерализованных форм (сепсис).

Среди наиболее часто встречающихся возбудителей ГВЗ можно выделить три большие группы:

пиогенные кокки (представители семейства *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Neisseriaceae*);

граммотрицательные условно-патогенные факультативно-анаэробные и аэробные бактерии (представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Pasteurellaceae*);

облигатно-анаэробные неклостридиальные бактерии (представители семейств *Bacteroidaceae*, *Veillonellaceae*, *Peptococcaceae*).

1. Возбудители стафилококковой инфекции

Стафилококки относятся к семейству *Staphylococcaceae*, роду *Staphylococcus*. Это кокки правильной круглой формы, в мазках обычно располагаются несимметричными скоплениями («гроздь винограда») или

беспорядочно. Спор не образуют, неподвижны. У некоторых штаммов можно обнаружить капсулу. Грамположительны. Факультативные анаэробы. Не требовательны к питательным средам. На плотных средах образуют гладкие, круглые, выпуклые колонии, окрашенные за счет нерастворимого в воде пигмента в различные оттенки желтого или белого цвета. На жидких питательных средах при росте дают равномерное помутнение. Отличаются способностью роста на средах с высоким (до 15%) содержанием NaCl, что используется при создании селективных питательных сред для их выделения.

Стафилококки ферментируют многие углеводы, обладают протеолитической активностью. На основании различий биохимической активности все представители рода *Staphylococcus* делятся более, чем на три десятка видов. Основную роль в патологии животных и человека играют *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*.

Стафилококки – условно-патогенные микроорганизмы. Способность отдельных штаммов вызывать заболевания во многом определяется их способностью продуцировать тот или иной набор токсинов и ферментов агрессии и защиты.

Стафилококки продуцируют комплекс секретируемых экзотоксинов. Это мембраноповреждающие токсины - α , β , σ и γ -гемотоксины. Повреждая мембраны, каждый из них разрушает эритроциты, лейкоциты, макрофаги и другие клетки. Кроме того, стафилококки могут образовывать энтеротоксины (вызывают кишечные формы стафилококковой инфекции), эксфолиативный токсин (обуславливает клинику пузырчатки новорожденных), токсин, вызывающий развитие синдрома токсического шока.

К ферментам агрессии (факторам патогенности) относится многочисленная группа секретируемых белков-ферментов: плазмокоагулаза, гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа, протеаза, ДНК-аза и др. Они обеспечивают распространение стафилококков по тканям и органам и защищают их от действия антимикробных механизмов организма.

Стафилококки входят в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек. Поэтому стафилококковая инфекция может возникнуть как эндогенная при снижении уровня иммунологической защиты или нарушении целостности кожных и слизистых барьеров. Стафилококковая инфекция развивается и как экзогенная при инфицировании циркулирующими в окружающей среде штаммами. В этом случае пути передачи могут быть различными: воздушно-капельный, контактный.

Микробиологическая диагностика стафилококковых инфекций основана на бактериологическом исследовании. В ходе бактериологического исследования помимо видовой идентификации возбудителя определяют продукцию выделенным штаммом факторов вирулентности. При внутрибольничной стафилококковой инфекции проводят фаготипирование выделенных штаммов *S.aureus*.

2. Возбудители стрептококковой инфекции

Стрептококки относятся к семейству *Streptococcaceae*, роду *Streptococcus*. Это кокки, располагающиеся цепочкой или попарно (вид *S.pneumoniae*, т.е. пневмококки), неподвижны, спор не образуют. Некоторые виды стрептококков в организме человека образуют капсулу (*S.pneumoniae*). Грамположительны. Факультативные анаэробы. Требовательны к питательным средам, растут на средах с добавлением глюкозы и крови. На плотных питательных средах образуют мелкие, беспигментные колонии с матовой поверхностью. При выращивании в жидких питательных средах дают придонно-пристеночный рост, а среда остается прозрачной. По характеру роста на кровяном агаре различают α -гемолитические (зеленящие стрептококки – вокруг колоний зеленоватое окрашивание, обусловленное превращением оксигемоглобина в метгемоглобин и частичным гемолизом); β -гемолитические (вокруг колоний четкая зона гемолиза) и γ - или негемолитические (не вызывают гемолиза) стрептококки. основную роль в патологии человека и животных играют α - и β -гемолитические стрептококки.

Род стрептококков включает 38 видов, различающихся по биохимическим свойствам и ряду других биологических признаков. Наибольшее значение в патологии человека и животных играют: *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, *S.pneumoniae*.

Факторы вирулентности стрептококков весьма разнообразны. Прежде всего это белки клеточной стенки в комплексе с тейхоевыми кислотами, обеспечивающие адгезию стрептококков на клетках тканей и органов.

М-белок стрептококков является протективным антигеном. Он нарушает процессы фагоцитоза, из-за сходства в строении с антигенами сердечной и почечной тканями становится причиной аутоиммунных процессов. Как суперантиген, этот белок вызывает множественную активацию популяций лимфоцитов и медиаторов иммунной системы, что опосредованно вызывает развитие синдрома токсического шока.

Fc-белок стрептококков неспецифически связывается с Fc-фрагментом иммуноглобулинов класса L и A, обладает антикомплементарными и антифагоцитарным действием и также может обуславливать аутоиммунные конфликты.

Токсины стрептококков – стрептолизин O и S. Первый обладает гемолитическим и кардиотоксическим действием, второй – гемолитическим и цитотоксическим. Отдельные виды продуцируют эритрогенный токсин, который вызывает паралич капилляров. Такие виды являются возбудителями скарлатины и рожистого воспаления, обуславливают развитие синдрома токсического шока.

К факторам вирулентности относится и капсулообразование (у пневмококков бескапсульные формы авирулентны), продукция ферментов: стрептокиназа (фабринолизин), гиалуронидаза, стрептодорназа (ДНК-аза), пептидазы, протеаза и др.

Стрептококки – условно-патогенные микроорганизмы. Обитают на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, пищеварительного и мочеполового трактов.

При экзогенном инфицировании пути передачи инфекции могут быть различными: воздушно-капельный, контактно-бытовой. Стрептококки способны поражать любые органы и ткани, вызывая различные гнойно-воспалительные заболевания: от ангины до сепсиса. Имеются и специфические проявления стрептококковой инфекции: скарлатина, рожистое воспаление (*S.pyogenes*), ползучая язва роговицы (*S.pneumoniae*), кариес зубов (*S.mutans*).

После переболевания формируется стойкий антитоксический иммунитет (скарлатина).

Микробиологическая диагностика стрептококковой инфекции основана на бактериологическом исследовании. Для обнаружения в биопробах антигенов могут быть использованы методы иммуноиндикации (реакция коаггутинации, латекс-агглютинации, ИФА).

3. Гнойно-воспалительные заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства Neisseriaceae

Возбудитель менингококковой инфекции

Менингококки относятся к семейству *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *N.meningitidis*.

Менингококки – диплококки, имеющие вид кофейных зерен. Спор не образуют, жгутиков не имеют, в макроорганизме образуют капсулу. Грамотрицательны. Строгие аэробы. Требовательны к питательным средам. Растут только на средах с добавлением сыворотки крови. На сывороточном агаре образуются колонии: прозрачные, средней величины. В сывороточном бульоне - помутнение и осадок на дне. Очень не устойчивы во внешней среде, что следует учитывать при транспортировке материалов на исследование.

К факторам вирулентности менингококков относят их способность к адгезии и колонизации, инвазии и продукцию токсических и аллергенных

факторов. Важные компоненты вирулентности менингококков – капсульные полисахаридные антигены, защищающие их от фагоцитоза.

Менингококковая инфекция – антропоноз. Источник инфекции – больной человек или бактерионоситель. Основной путь передачи – воздушно-капельный.

После перенесенного заболевания формируется стойкий специфический иммунитет.

Для диагностики используются различные методы исследований: бактериоскопический (мазок из осадка спинномозговой жидкости), бактериологический, иммунологические, серодиагностики.

Возбудитель гонококковой инфекции

Гонококк – относится к семейству *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *N.gonorrhoeae*. Это диплококки бобовидной формы, сходные по форме с кофейными зёрнами. Спор и жгутиков не имеют, образуют микрокапсулу. Грамотрицательны. Строгие аэробы. Исключительно требовательны к питательным средам, растут на средах, содержащих человеческий белок (асцит-агар) или специальных средах. Колонии мелкие, блестящие, в виде капель.

К основным факторам вирулентности гонококков относят способность к адгезии и колонизации эпителиальных клеток слизистой оболочки мочевого тракта и продукции экзотоксина.

Источник инфекции – больной человек, основной путь передачи – половой. Различают острую и хроническую клинические формы гонореи – с неосложненным и осложненным течением. Для неосложненного течения острой гонореи типично гнойное воспаление нижних отделов уrogenитального тракта. При осложненной – процесс распространяется на верхние отделы мочевого тракта. Перенесенное заболевание не оставляет стойкого иммунитета.

Материал для исследования – гнойное отделяемое уретры. При острой форме гонореи диагностика основана на бактериоскопическом исследовании и бактериологическом. При хронических формах дополнительно могут использоваться методы серодиагностики, молекулярно-генетические (ПЦР).

4. Грамотрицательные условно-патогенные бактерии – возбудители гнойно-воспалительных заболеваний

1. Гемофильная палочка

Семейство *Pasteurellaceae*, род *Haemophilus*, вид *H. influenza*.

Это мелкие или средних размеров прямые палочки, не образующие спор, неподвижные, грамотрицательные, аэробы. В организме млекопитающих образуют капсулу.

Для культивирования требуются питательные среды, содержащие кровь (кровяной агар) или ее препараты (шоколадный агар). В окружающей среде микроорганизмы быстро погибают при температуре выше 55°C, от солнечных лучей, высушивания, дезинфицирующих растворов.

Антигенная структура:

1. Соматический белковый О-антиген.
2. Капсульный полисахаридный К-антиген.

По составу капсульного К-антигена вид делится на 5 сероваров (a, b, c, d, e). Серовар «b» - наиболее частый возбудитель менингитов.

Факторы патогенности:

1. Эндотоксин.
2. Капсульный полисахарид, обладающий антифагоцитарной активностью.

Экзотоксин не продуцирует.

Гемофильная палочка может входить в состав нормальной микрофлоры слизистой ротоглотки и верхних дыхательных путей, поэтому инфекция может возникать как эндогенная.

При экзогенном инфицировании вызывает инфекции лор-органов и органов дыхания (отиты, пневмонии), менингит. Путь передачи – воздушно-капельный. Источником инфекции является больной человек или бактерионоситель.

Диагностика:

1. Бактериологическое исследование – основной метод; материал – мокрота, спинномозговая жидкость, кровь; питательная среда – кровяной агар. Необходимо дифференцировать от сходных микроорганизмов этого же рода – представителей нормальной микрофлоры носоглотки и ротовой полости.

2. Экспресс-метод – иммуноиндикация с помощью реакции иммунофлюоресценции со специфической сывороткой типа «b» (используют при диагностике менингитов).

Специфическая профилактика: химическая вакцина.

Синегнойная палочка

Относится к семейству *Pseudomonadaceae*, роду *Pseudomonas*, виду *P.aeruginosa*.

Род *Pseudomonas*, кроме синегнойной палочки, включает в себя еще более 20 видов, многие из которых также могут вызывать заболевание у человека.

Это прямые или слегка изогнутые палочки, подвижные (лофотрихии или монотрихии), грамотрицательные, облигатные аэробы. Спор не образуют, имеют тонкую слизистую капсулу.

Синегнойная палочка не требовательна к питательным средам, хорошо растет на искусственных питательных средах. На мясопептонном бульоне дает рост в виде помутнения с сероватой пленкой на поверхности. На плотных питательных средах формируются крупные полупрозрачные колонии флюоресцирующего зеленоватого цвета. При этом в толщу среды диффундируют синевато-зеленые водорастворимые пигменты – пиоцианин

или флюоресцеин. Способность псевдомонад образовывать пигменты – наиболее характерный дифференциально-диагностический признак. Устойчива во внешней среде. Обладает естественной устойчивостью ко многим антибиотикам.

Факторы патогенности:

1. В организме может образовывать капсулоподобное вещество, имеющее защитные свойства.
2. Выделяет термолabileный экзотоксин А, обладающий цитотоксическим и дермонекротическим действием.
3. Имеется эндотоксин.
4. Некоторые штаммы продуцируют гемолизины и лейкоцитидин.
5. Продуцируют протеазы, плазмокоагулазы, антиэластазы.

Синегнойная палочка может обитать в кишечнике человека, обнаруживается на коже и слизистых оболочках. Чаще всего синегнойная инфекция является внутрибольничной. Источник – больной человек или бактерионоситель. Особенно часто выделяется при гнойно-воспалительных осложнениях ожоговых ран.

Диагностика: бактериологическое исследование.

Клебсиеллы

Род *Klebsiella* включает в себя несколько патогенных для человека видов. Наиболее значимы *K.pneumoniae*, *K.ozzaenaе*, *K.rhinoscleromatis*.

Это грамотрицательные палочки средней величины, не образующие спор. Факультативные анаэробы. В мазках при микроскопии располагаются поодиночке, попарно или короткими цепочками. Не имеют жгутиков, неподвижны.

Это истинно-капсульные бактерии: образуют капсулу в организме и при выращивании на питательных средах. Капсула имеет полисахаридную структуру.

Нетребовательны к составу питательных сред. При выращивании на плотных питательных средах образуют характерные куполообразные мутные слизистые колонии. При выращивании в мясопептонном бульоне вызывают равномерное помутнение, иногда со слизистой пленкой на поверхности.

Клебсиеллы устойчивы к факторам внешней среды, благодаря капсуле длительно сохраняются в воде, на предметах, в помещениях.

По **биохимическим свойствам** род делится на шесть видов. Для дифференциации используют следующие тесты:

1. Ферментацию глюкозы.
2. Ферментацию лактозы.
3. Образование уреазы.
4. Утилизацию уреазы.

Антигенная структура:

1. Соматический O-антиген – группоспецифический.
2. Капсульный K-антиген (является общим с антигенами эшерихий и сальмонелл).

Факторы патогенности:

1. Обладают выраженными адгезивными свойствами.
2. Главный фактор – капсула, защищающая микроорганизмы от фагоцитоза.
3. Образование эндотоксина.

Источниками инфекции могут быть больной человек, бактерионоситель, объекты внешней среды.

Пути передачи: воздушно-капельный, контактно-бытовой. *K.pneumoniae* может вызывать у человека пневмонию, поражение суставов, мозговых оболочек (менингит), мочеполовых органов, гнойные послеоперационные осложнения, сепсис.

K.ozanae поражает слизистую оболочку верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа.

K.rhinoscleromatis поражает слизистую оболочку носа, трахею, бронхи, глотку, гортань.

Диагностика:

1. Бактериологическое исследование. Исследуемый материал – отделяемое пораженных слизистых оболочек.
2. Иммуноиндикация.

Специфическая профилактика: убитая лечебная вакцина Солко-Уровак (для лечения урогенитальных инфекций); вакцина ВП-4 – для лечения дыхательных путей; вакцина IRS 19.

Протей

Род *Proteus*. Возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний является вид *P.mirabilis*.

Это полиморфные грамотрицательные палочки с закругленными концами, факультативные анаэробы. Капсулообразование отсутствует. Имеют перитрихально расположенные жгутики.

Нетребовательны к питательным средам. На мясопептонном агаре протей дает характерный ползучий рост в виде нежной вуали голубовато-дымчатого цвета (феномен роения), затягивающий всю поверхность сплошным налетом без образования отдельных колоний. В жидкой питательной среде дает рост в виде диффузного помутнения. При культивировании образуется характерный гнилостный запах.

В окружающей среде устойчивы, могут сохранять жизнеспособность в слабых растворах дезинфектантов. Широко распространен в природе. Является нормальным обитателем кишечника человека и животных.

Биохимические свойства:

1. Ферментирует глюкозу до кислоты.
2. Не разлагает манит и лактозу.
3. Продуцирует сероводород.
4. Разжижает желатин, расщепляет мочевины с образованием аммиака.

Антигенное строение:

1. Соматический О-антиген – группоспецифический.
2. Жгутиковый Н-антиген – вариантспецифический. По Н-антигену протей делят на 110 сероваров. Внутри вида различают фаговары, бактерициновары.

Факторы патогенности:

1. Адгезины – пили адгезии.
2. Эндотоксин.
3. Патогенные амины – индол, скатол.
4. Ферменты агрессии – протеазы.

Поскольку протей является нормальным обитателем кишечника человека и животных, протейная инфекция может развиваться как эндогенная.

Основным местом обитания протей является внешняя среда, гниющие продукты, сточные воды, почва. Источниками инфекции могут быть больной человек и бактерионоситель.

Бактерии являются этиологическим фактором гнойно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, ожоговых поверхностей.

Диагностика:

Основной метод – бактериологическое исследование, материалом для исследования являются отделяемое ран.

Для лечения используют:

1. Антибиотики.
2. Протейный или колипротейный бактериофаг.
3. Убитая лечебная стафило-протейно-синегнойная вакцина.

5. Возбудители анаэробной инфекции

Возбудители анаэробной инфекции по способности к спорообразованию делятся на две большие группы: спорообразующие (клостридии) и неспорообразующие (неклостридиальные анаэробы).

Род *Clostridium*

Эти бактерии относятся к семейству *Clostridiaceae*.

Клостридии – палочки средней величины или крупные, с закругленными или заостренными концами, полиморфны. В мазках при микроскопии располагаются попарно или короткими цепочками. Большинство видов подвижны за счет перитрихально расположенных жгутиков. Образуют овальные или сферические эндоспоры, диаметр которых превышает ширину клеток. Отдельные виды (*C.perfringens*) образуют капсулу. Грамположительны. Облигатные анаэробы. Обладают сахаролитической и протеолитической активностью. Обитают в кишечнике млекопитающих, птиц, человека, откуда попадают в окружающую среду. Патогенные виды образуют сильные экзотоксины.

Род *Clostridium* включает 100 видов, из которых патогенными для человека являются возбудители газовой гангрены, столбняка и ботулизма.

Возбудители газовой гангрены. К ним относятся *C.perfringens*, *C.novyi*, *C.septicum*, *C.histoliticum*, *C.sordellii*. Чаще других (90%) заболевание вызывают *C.perfringens*.

C.perfringens – крупные палочки. Споры располагаются центрально. В организме образуют капсулу, неподвижны. Грамположительны. Облигатные анаэробы. В жидких питательных средах растут быстро, вызывая помутнение среды, в столбике агара образуют дисковидные колонии, на кровяном агаре – колонии средней величины с зоной гемолиза.

По антигенной специфичности экзотоксина выделяют 6 серологических вариантов *C.perfringens*: А, В, С, D, Е, F.

Главным фактором патогенности является экзотоксин. Они обладают также высокой инвазивностью и продуцируют гиалуронидазу и другие ферменты агрессии.

C.perfringens – нормальный обитатель кишечника человека и животных, откуда попадает в почву, где в виде спор сохраняется годами.

C.perfringens и другие клостридии – некропаразиты. Наиболее опасны тяжелые повреждения с обширной раневой поверхностью, нарушением кровообращения, размножением мышечной ткани. Попадая в такие раны (обычно с частичками почвы), споры прорастают. Вегетативные формы размножаются и вырабатывают экзотоксин. Обладая высокой инвазивностью, они проникают в здоровую ткань, повреждают ее, образуя новые очаги некроза.

Материалом для исследования является раневое отделяемое. При микроскопии можно обнаружить крупные грамположительные стрептобациллы, окруженные капсулой.

Возбудитель столбняка

Относится к роду *Clostridium*, виду *C.tetani*.

C.tetani – крупные палочки. Образуют споры, расположенные терминально (что делает их похожими на барабанную палочку), перитрихии. Капсул не образуют.

Грамположительны. Облигатные анаэробы. На плотных питательных средах образуют шероховатые либо гладкие прозрачные серовато-желтые колонии средней величины, которые распространяются по поверхности питательной среды в виде сети тонких нитей. При посеве в столбик полужидкого агара формируют колонии в виде чечевичек или пушинок с плотным коричневым центром.

C.tetani не расщепляют углеводов, обладают слабыми протеолитическими свойствами.

Все *C.tetani* имеют общий О-антиген, а по специфическим жгутиковым антигенам подразделяются на 10 сероваров.

Главным фактором патогенности является столбнячный **экзотоксин**. Он состоит из двух фракций: тетаноспазмина и тетанолизина. Тетаноспазмин проникает в ЦНС, распространяясь по периневральным пространствам, кровеносным и лимфатическим сосудам. Он фиксируется ганглиозидами

клеток спинного мозга и ствола головного мозга. Токсин блокирует освобождение ингибиторного медиатора в синапсах двигательных нервов, что приводит к развитию резко выраженной гиперфлексии и резких спазмов скелетных мышц в ответ на любое раздражение. Нарушается также синаптическая передача в мионевральных соединениях, возможно, вследствие накопления ацетилхолина. Тетанолизин (тетаногемолизин) обладает гемолитическим, кардиотоксическим и летальным действием.

C.tetani находятся в почве и в виде спор могут сохраняться десятилетиями. Заражение происходит при проникновении возбудителя в организм через дефекты кожи и слизистых оболочек при ранениях, ожогах, отморожениях, через операционные раны. Больной столбняком не заразен для окружающих.

C.tetani – не инвазивные микроорганизмы. Возбудитель остается в месте внедрения в области поврежденных тканей.

Столбняк – тяжелое заболевание, клинически проявляющееся развитием судорожного синдрома. Смерть обычно наступает в результате нарушения дыхания. Летальность при столбняке остается высокой и составляет около 50%. После болезни иммунитет не вырабатывается.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении в крови больного столбнячного токсина. Для этого используют биопробу на мышах и реакцию токсиннейтрализации.

Для создания иммунитета в плановом порядке проводится вакцинация АДС или АКДС или секстанатоксином.

При обширных ранах проводят экстренную профилактику противостолбнячным человеческим иммуноглобулином и столбнячным анатоксином.

Некlostридиальные анаэробы

Делятся на грамположительные коки (семейство *Peptococcaceae*, роды *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*), грамотрицательные кокки (семейство

Veilonellaceae, род *Veilonella*), грамположительные палочки (семейство *Lactobacillaceae*, род *Lactobacillus*; семейство *Propionibacteriaceae*, роды *Eubacterium* и *Propionibacterium*), грамотрицательные палочки (семейство *Bacteroidaceae*, роды *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*).

Факторами патогенности их являются адгезины, капсулы, эндотоксины и др.

Неклостридиальные анаэробы входят в состав нормальной микрофлоры человека, все они являются условно-патогенными микроорганизмами. Вызывают гнойно-воспалительные заболевания, возникающие, в основном, как эндогенная инфекция.

Материал для исследования – содержимое очагов поражения. Используется бактериологическое исследование.

Специфическая профилактика отсутствует.

Лекция №3.

Тема: «Возбудители бактериальных кишечных инфекций»

Вопросы:

1. Возбудители эшерихиозов.
2. Возбудители дизентерии.
3. Возбудители сальмонеллезов.
4. Возбудители кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза.
5. Возбудитель холеры.
6. Возбудители кампилобактериоза.
7. Возбудители пищевых токсикоинфекций и токсикозов.

Широко распространенные во всем мире острые кишечные инфекции характеризуются фекально-оральным путем распространения и первичной локализацией возбудителя в кишечнике.

К бактериальным возбудителям острых кишечных инфекций относятся, в первую очередь, представители семейств *Enterobacteriaceae* (роды *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Yersinia* и др.), семейство *Vibrionaceae* (род *Vibrio*), семейство *Bacillaceae* (род *Bacillus*, *Clostridium*), семейство *Spirillaceae* (род *Campylobacter*).

1. Возбудители эшерихиозов

Возбудители эшерихиозов относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Escherichia*, который по биохимическим свойствам делится на 11 видов, из которых наибольшее значение в патологии человека имеет вид *E.coli*. По патогенным свойствам различают **патогенные** и **условно-патогенные** *E.coli*.

E.coli – палочки среднего размера с закругленными концами, располагаются беспорядочно; не образуют спор; некоторые штаммы имеют микрокапсулу; подвижны, но встречаются и неподвижные варианты. Грамотрицательны. Факультативные анаэробы. Не требовательны к питательным средам. На мясопептонном агаре образуют круглые, выпуклые, средней величины, полупрозрачные, бесцветные колонии. В жидкой среде

вызывают диффузное помутнение. Обладают высокой ферментативной активностью.

На дифференциально-диагностических средах для энтеробактерий (среда Эндо, Мак-Конки) лактозопозитивные *E.coli* формируют окрашенные колонии.

Основным **фактором вирулентности** условно-патогенных кишечных палочек является продукция экзотоксина.

Энтеральные эшерихиозы – это типичные антропонозные кишечные инфекции. Они регистрируются в виде спорадических случаев заболевания, либо вспышек, а дифференцируются по патогенезу, микробиологическим, клиническим и эпидемиологическим параметрам.

Энтеротоксигенные кишечные палочки поражают тонкий кишечник и вызывают заболевания, по клинической картине сходные с легкой формой холеры.

Энтероинвазивные кишечные палочки обладают тропизмом к эпителиальным клеткам нижней части подвздошной и толстой кишки. Вызывают заболевания, клиническая картина которых сходна с дизентерией.

Энтеропатогенные кишечные палочки поражают тонкий кишечник и вызывают колиэнтериты у детей первого года жизни.

Энтерогеморрагические кишечные палочки поражают слепую, восходящие и поперечные отделы толстого кишечника. Вызываемые ими заболевания характеризуются симптомами гемоколита.

Микробиологическая диагностика эшерихиозов основана на бактериологическом исследовании. Материалом для исследований являются фекалии.

2. Возбудители дизентерии

Возбудители дизентерии относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Shigella*.

Шигеллы – палочки средней величины, располагаются беспорядочно с закругленными концами. Неподвижны, спор не образуют. Грамотрицательные. Факультативные анаэробы. Хорошо растут на простых питательных средах. На мясопептонном агаре образуют круглые, выпуклые, средней величины, полупрозрачные, бесцветные колонии. В жидкой среде вызывают диффузное помутнение. Не ферментируют лактозу (только *S.sonnei* медленно, на 3-5 день расщепляют этот углевод).

Классификация шигелл основана на биохимических свойствах (ферментация маннита и лактозы) и антигеном строения. Род *Shigella* включает 4 вида:

Группа	Название вида	Ферментация	
		маннита	лактозы
A	<i>S.dysenteriae</i>	-	-
B	<i>S.flexneri</i>	+	-
C	<i>S.boydii</i>	+	-
D	<i>S.sonnei</i>	+	±

Основным **фактором вирулентности** шигелл является способность к инвазии и внутриэпителиальному размножению. Вирулентные штаммы шигелл обладают специфическими белками наружной мембраны, синтез которых детерминируется плазмидой. Эти белки взаимодействуют с рецепторами эпителиальных клеток толстого кишечника и побуждают клетку к захвату шигелл.

Все известные виды шигелл продуцируют цитотоксический энтеротоксин, синтез которого детерминирован хромосомными генами. Наиболее выражена способность к продукции этого токсина у *S.dysenteriae* (шигелл Григорьева-Шига). Токсины Шига и шигаподобные токсины остальных видов шигелл обладают одновременно цитотоксической, энтеротоксической, нейротоксической и нефротоксической активностью. Все виды шигелл образуют эндотоксин, который защищает микробную клетку от действия гуморальных и клеточных механизмов защиты хозяина.

Дизентерия – антропонозная инфекция.

Бактериальная дизентерия – общеинфекционное заболевание с преимущественным поражением слизистой и тканей толстого кишечника и характерными симптомами со стороны ЖКТ: тенезмы, частый жидкий стул с примесями слизи и крови.

Размножение шигелл в кишечнике сопровождается дисбактериозом (у 69% больных).

Микробиологическая диагностика дизентерии основана на бактериологическом исследовании фекалий. Можно использовать методы серодиагностики и методы ПЦР-анализа.

Для профилактики в очагах применяют дизентерийный бактериофаг.

3. Возбудители сальмонеллезов

Возбудители сальмонеллезов относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*.

Сальмонеллы – палочки средней величины, располагаются беспорядочно, большинство из них подвижны, спор и капсул не образуют. Грамотрицательны. Факультативные анаэробы. Большинство сальмонелл хорошо растут на простых питательных средах. На поверхности плотных питательных сред они образуют небольшие колонии, в жидких средах вызывают диффузное помутнение среды. Лактозу не ферментируют.

По биохимическим свойствам все сальмонеллы разделены на два вида: *S.bongori* и *S.choleraesuis*. *S.bongori* включает менее 10 очень редких сероваров. Все остальные (более 2500 сероваров) относятся к виду *S.choleraesuis*. Вид *S.choleraesuis* по биохимическим свойствам может быть подразделен на 6 подвигов: *arizonae*, *choleraesuis*, *diarizonae*, *houtenae*, *salamae*, *indica*.

По признаку патогенности сальмонеллы делятся на две группы: патогенные только для человека и патогенные для человека и животных.

Представители первой группы вызывают брюшной тиф, паратифы, представители второй – сальмонеллезы.

Основными **факторами патогенности** сальмонелл являются их способность проникать в макрофаги и размножаться в них, а также наличие эндотоксина.

Возбудители брюшного тифа и паратифов

Брюшной тиф, а также паратифы А и В вызывают сальмонеллы сероваров, строго адаптированных к паразитизму в организме человека: *S.typhi*, *S.paratyphi* А и *S.paratyphi* В. Существенные патогенетические особенности инфекционного процесса, вызванного этими сальмонеллами, служат основанием для выделения самостоятельной нозологической формы – тифо-паратифозное заболевание. Источник инфекции – больной человек или бактерионоситель.

Заболевание включает в себя пять фаз:

1. Фаза внедрения возбудителя в организм, прикрепления его к рецепторам мембран энтероцитов и проникновения внутрь клеток (соответствует инкубационному периоду).

2. Фаза первичной локализации: сальмонеллы проникают в лимфатический аппарат тонкого кишечника, сенсibiliзируют его, размножаются в макрофагах; это сопровождается гибелью микроорганизмов и выделением эндотоксина, который попадает в кровь и вызывает эндотоксинемию (соответствует продромальному периоду).

3. Фаза бактериемии: возбудитель прорывает лимфатический барьер и попадает в кровь, распространяясь по всем паренхиматозным органам (начало болезни).

4. Фаза вторичной локализации: в паренхиматозных органах возникают брюшнотифозные гранулемы (разгар болезни).

5. Фаза выделительно-аллергическая: повторный контакт возбудителя с первично сенсibiliзированным лимфатическим аппаратом тонкого кишечника; образуются язвы на слизистой оболочке.

Исход болезни может быть различным:

1. Выздоровление.
2. Формирование носительства.
3. Летальный.

Диагностика тифо-паратифозных заболеваний:

1. В фазу бактериемии – высевают кровь для выделения гемокультуры, если есть сыпь делают соскоб с розеол и высевают на питательные среды;
2. В фазу реконвалесценции – бактериологическое исследование фекалий, мочи, желчи;
3. Для выявления носительства проводят серологическое исследование.

Специфическая профилактика – убитая брюшнотифозная вакцина, обогащенная Vi-антигеном.

Вторая группа заболеваний – сальмонеллезы – характеризуется многообразием клинических проявлений. Источники инфекции – больные животные, инфицированные продукты питания. Путь заражения – алиментарный. Чаще всего сальмонеллез протекает как пищевая токсикоинфекция. При этом сальмонеллы поражают энтероциты тонкого кишечника и фиксируются в его лимфатическом аппарате. При прорыве лимфатического барьера развивается бактериемия, происходит разнос возбудителя по различным органам, регистрируются внекишечные формы сальмонеллеза.

4. Возбудители кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза

Род *Yersinia* относится к семейству *Enterobacteriaceae*. На основании биохимических свойств он подразделяется на 11 видов. Возбудителями кишечного иерсиниоза является *Y.enterocolitica*, псевдотуберкулеза – *Y.pseudotuberculosis*.

Иерсинии – прямые палочки, иногда приобретающие сферическую форму. Спор и капсул не образуют. Неподвижны при температуре - 37°C,

подвижны при температуре ниже 30°C за счет перитрихиально расположенных жгутиков. Грамотрицательны. Факультативные анаэробы. Могут расти на простых питательных средах (прототрофы).

Основным **фактором вирулентности** иерсиний является эндотоксин. У них обнаружен также инвазивный белок.

Кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез – это сапронозные инфекции. Иерсинии широко распространены в природе, они обнаруживаются в воде открытых водоемов, а также в организме многих видов животных, птиц и рыб. Источником инфекции для человека являются домашние животные, а также свежие овощи, длительно хранящиеся при низких температурах.

Попав в организм, иерсинии прикрепляются к эпителиальным клеткам тонкого кишечника. У иерсиний имеется белок – инвазин, локализованный в наружной мембране и необходимый для реализации процесса проникновения возбудителя в эукариотические клетки. Иерсинии избирательно поражают эпителиальные клетки пейеровых бляшек, размножаются в них и в макрофагах, мигрируют в региональные лимфатические узлы и селезенку. Продуцируют эндотоксин, оказывающий энтеротоксическое действие.

Кишечные иерсиниозы и псевдотуберкулез характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. **Микробиологическая диагностика** основана на бактериологическом исследовании. Можно использовать методы серодиагностики и иммуноиндикации. Используют посев на среду Серова; посеvy подвергают холодовому обогащению.

5. Возбудители холеры

Возбудители холеры относятся к семейству *Vibrionaceae*, роду *Vibrio*, виду *V.cholerae*. Этот вид включает многочисленных представителей, объединенных в один вид на основании морфологических, культуральных, биохимических свойств и данных геносистематики. Внутри вида они подразделяются по ферментативной активности, антигенному строению. К возбудителю холеры относятся представители этого вида O1 и O139

серотипа. Все другие холерные вибрионы – условно-патогенные. Они могут вызывать у человека только холероподобное заболевание, не способное к эпидемическому распространению.

Холерный вибрион – небольшая, изогнутая палочка, подвижная за счет полярного жгутика, спор и капсул не образует. Грамотрицателен. Факультативный аэроб. Не требователен к питательным средам, хорошо растет на средах, имеющих рН 7,5-8,5. Элективные среды для холерного вибриона – 1% щелочная пептонная вода и щелочной агар. На пептонной воде уже через 6-8 часов роста образуется пленка, на щелочном агаре через 12 часов формируются гладкие, прозрачные с голубоватым оттенком колонии.

Холерные вибрионы имеют О- и Н-антигены. Н-антиген общий для всего вида. В зависимости от строения О-антигена вид *V.cholerae* делится на 150 серогрупп. Возбудители холеры относятся к серогруппам О1 и О139. О-антиген *V.cholerae* состоит из трех компонентов, в зависимости от сочетания которых различают три серовара: Огава, Инаба и Гикошима.

Внутри серогрупп *V.cholerae* О1 выделяют два биовара: классический и Эльтор. Они различаются чувствительностью к специфическим бактериофагам, полимиксину, а также способностью агглютинировать куриные эритроциты и вызывать гемолиз.

Патогенность холерных вибрионов обусловлена способностью к колонизации и продукции экзотоксина.

Холера – антропоноз и относится к особо опасным инфекциям.

Попав в организм, холерный вибрион адсорбируется на рецепторах эпителиальных клеток тонкого кишечника и колонизирует слизистую оболочку. Процесс колонизации сопровождается выделением экзотоксина.

Последний оказывает на эпителиальные клетки цитотоксическое действие, что ведет к нарушению энтеросорбции и развитию диарейного синдрома. В результате резко обезвоживается организм, нарушается кислотно-щелочное равновесие и развивается ацидоз.

Холера характеризуется выраженной общей интоксикацией, развитием гастроэнтерита или энтерита, нарушением водно-солевого обмена, большей или меньшей обезвоженностью организма.

Микробиологическая диагностика холеры основана на бактериологическом исследовании, материалом для которого служат фекалии и рвотные массы. Можно использовать методы иммуноиндикации и метод ПЦР-анализа.

6. Возбудители кампилобактериоза

Возбудители кампилобактериоза относятся к семейству *Campylobacteriaceae*, роду *Campylobacter*. Этот род включает 20 видов, из которых в патологии человека наиболее значимы: *C.coli*, *C.jejuni*, *C.fetus*, *C.laridis*, *C.concisus*.

Кампилобактеры имеют характерную S-образную форму с одним или более витком. Подвижны. Клетки имеют по одному полярному жгутику на одном или обоих концах. Спор и капсулы не образуют. Грамотрицательны. Микроаэрофилы, рост возможен при концентрации кислорода в атмосфере не выше 3-6%. Очень требовательны к питательным средам. Для выращивания используют сердечно-мозговой или шоколадный агар. Однако даже на этих высокопитательных средах видимый рост появляется на 6 сутки. Колонии круглые, мелкие, гладкие, выпуклые, блестящие. Бактерии обладают выраженной инвазивной активностью и способны к внутриклеточному размножению. Продуцируют эндо- и энтеротоксин.

Кампилобактериоз относится к сапронозам. Кампилобактеры широко распространены среди животных и птиц; средой их обитания является вода.

Заболевания человека, при которых в роли этиологического агента выступают кампилобактеры, делятся на 4 группы: диареи (энтероколиты), генерализованные и локализованные внекишечные формы инфекции, перинатальные инфекции и заболевания ротовой полости.

Микробиологическая диагностика кампилобактериозов основана на методах иммуноиндикации и ПЦР-анализе.

7. Возбудители пищевых токсикоинфекций и токсикозов

Пищевые отравления микробной этиологии по патогенетическому признаку подразделяются на пищевые токсикоинфекции и пищевые токсикозы.

Возбудителями пищевых токсикоинфекций являются различные условно-патогенные бактерии: представители семейств *Enterobacteriaceae* (роды *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др.), *Vibrionaceae* (род *Vibrio*), *Bacillaceae* (род *Bacillus*, *Clostridium*), *Streptococcaceae* (род *Enterococcus*).

Пищевые токсикозы вызывают *Clostridium botulinum* и штаммы *Staphylococcus aureus*, продуцирующие энтеротоксины.

Патогенез пищевых токсикоинфекций обусловлен одновременным попаданием в организм микробов и их токсинов, накопившихся в пищевом продукте. Клинически они характеризуются симптомами гастроэнтерита и нарушением водно-солевого обмена.

Пищевые токсикозы вызываются экзотоксином, который образовался и накопился при размножении возбудителя в пищевых продуктах, при этом самих бактерий в них может и не быть.

Возбудитель ботулизма. Заболевание, вызываемое *Clostridium botulinum*, по патогенезу и клинической картине отличается от других пищевых токсикозов и описывается как самостоятельная нозологическая форма – ботулизм.

Возбудитель ботулизма относится к семейству *Bacillaceae*, роду *Clostridium*, виду *Clostridium botulinum*. Это крупные палочки, образующие субтерминальные споры. Подвижны. Капсулы не имеют. Грамположительны. Облигатные анаэробы. На кровяном агаре образуют средней величины прозрачные, окруженные зоной гемолиза колонии. В высоком столбике

сахарного агара колонии имеют вид пушинок или зерен чечевицы. Обладают выраженной биохимической активностью.

Известно 7 типов токсинов *C.botulinum* (А, В, С, D, Е, F и L). Наиболее распространены типы А, В и Е.

Фактором вирулентности *C.botulinum* является продуцируемый экзотоксин.

Бактерии *Clostridium botulinum* широко распространены в природе. Их обнаруживают в организме животных, рыб, ракообразных, в почве и воде. Благодаря образованию спор *C.botulinum* длительно сохраняется во внешней среде. Из почвы и воды он может попадать в пищевые продукты и при несоблюдении технологии приготовления пищевых продуктов (консервов) размножается в них и выделяет экзотоксин.

Экзотоксин *Clostridium botulinum* – самый сильный из всех биологических ядов. Действие экзотоксина обусловлено блокированием освобождения ацетилхолина или его образования в синапсах и нейромышечных соединениях, в результате чего развиваются параличи.

Ботулизм – сапронозная или зоонозная острая инфекция, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, с преимущественным поражением ЦНС. Развиваются зрительные расстройства, нарушения координации глазных мышц, диплопия, затруднение глотания и расстройство речи. Признаки бульбарного паралича прогрессируют, и наступает смерть от паралича дыхательных мышц или остановки сердца.

В косметологии используют препарат «Ботракс», приготовленный на основе ботулинического токсина. С помощью инъекций препарат вводят в мимические мышцы лица, что приводит к их параличу и, вследствие этого, разглаживанию морщинок на лице. Однако эффект временный и через определённое время действие препарата прекращается и морщинки появляются вновь. Процедура дорогая и повторять её часто нельзя.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении экзотоксина в исследуемом материале (остатки пищевых продуктов, рвотные

массы) методами иммуноиндикации и постановки биологической пробы на белых мышах (реакция токсиннейтрализации).

Лекция №4.

Тема: «Возбудители бактериальных респираторных и других воздушно-капельных инфекций»

Вопросы:

1. Возбудители легионеллеза.
2. Возбудитель дифтерии.
3. Возбудитель коклюша.
4. Возбудитель туберкулеза.

Пневмонии – полиэтиологические заболевания, возбудители которых относятся к разным группам микроорганизмов: бактериям, грибам, вирусам и простейшим. Выделяют внебольничные и госпитальные пневмонии. Они различаются не только по месту возникновения, но и по существенным клиническим особенностям и, что особенно важно, по спектру возбудителей.

Основным возбудителем внебольничных пневмоний у людей среднего и пожилого возраста является пневмококк (50-90%). Кроме этого, возбудителями пневмоний могут быть *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* и др.

Возбудителями госпитальных пневмоний чаще всего являются факультативно-анаэробные условно-патогенные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* – грам(-), а также *Staphylococcus aureus* - грам(+)).

1. Возбудители легионеллеза

Легионеллы относятся к семейству *Legionellaceae*, роду *Legionella*, включающему более 30 видов, половина из которых вызывает пневмонии. Наиболее частым возбудителем является *Legionella pneumophila*.

Легионеллы – грамотрицательные палочки средней величины с заостренными концами, полиморфны, спор, капсулы не образуют. Подвижны, живут в воде, в открытых водоемах.

Легионеллы – факультативные внутриклеточные паразиты. Размножаются в тканевых культурах, развивающихся куриных эмбрионах, в организме экспериментальных животных, на специальных сложных по составу искусственных питательных средах. На питательных средах видимый рост появляется на 3-5 сутки. Колонии крупные, выпуклые, блестящие, могут иметь пигмент коричневого цвета.

По антигенному строению делятся на 14 сероваров.

К важнейшим **факторам патогенности** легионелл относят эндотоксин и внутрифагоцитарный паразитизм.

Легионеллез – сапронозная инфекция.

Путь заражения – воздушно-капельный. Для распространения легионелл характерно наличие мелкодисперсного источника распыления воды (кондиционеры, душевые установки и т.д.). Попав в организм, легионеллы, как внутриклеточные паразиты, размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах, моноцитах.

Болезнь легионеров – острая, тяжело протекающая пневмония, сопровождаемая поражением других органов.

Материалом для исследований служит мокрота и сыворотка крови. Основными методами микробиологической диагностики являются иммуноиндикация (ИФА) и генодиагностика (ПЦР-анализ).

2. Возбудитель дифтерии

Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium*, виду *Corynebacterium diphtheriae*. Этот вид включает токсигенные коринебактерии, которые являются возбудителями дифтерии, и нетоксигенные, не вызывающие заболевания.

. *Corynebacterium diphtheriae* – палочки средней величины с булабовидными утолщениями на концах. В мазках нередко имеют характерное расположение под углом друг к другу. В цитоплазме по

полюсам клетки локализуются метахроматические гранулы, или зерна волютина, которые выявляются при окраске мазков по методу Нейссера. Спор, капсулы не образуют, неподвижны. Грамположительны. Факультативные анаэробы.

Требовательны к питательным средам. Хорошо растут на питательных средах со свернутой сывороткой (среда Р_у), образуя характерные изолированные, не сливающиеся друг с другом колонии («шагреневая кожа»). Для выделения коринебактерий используют селективные питательные среды, в частности, среду Клауберга, содержащую кровь и теллурид калия. Ее применение основано на резистентности коринебактерий к высоким концентрациям теллурида калия (или натрия), ингибирующим рост сопутствующей микрофлоры. В процессе роста на теллуридовых средах *C.diphtheriae* восстанавливают это соединение в аккумулирующийся внутри бактерий металлический теллур, который и обуславливает темный цвет колоний.

На среде Клауберга *C.diphtheriae* образуют колонии трех типов: крупные, серые, с неровными краями, радиальной исчерченностью, напоминающей цветок маргаритки (биовар *gravis*);

мелкие, черные, выпуклые, с ровными краями (биовар *mitis*);

похожие на колонии обоих типов (биовар *intermedius*).

В жидких средах тип *gravis* дает зернистый осадок и пленку, *mitis* - равномерное помутнение бульона.

Биохимическая активность *C.diphtheriae* достаточно высока. Ключевыми признаками, которые используются для дифференциации от других представителей рода, являются: ферментация глюкозы, цистеина (проба Пизу), неспособность разлагать сахарозу и мочевины.

К **факторам вирулентности** *C.diphtheriae* относятся фимбрии, обеспечивающие их адгезию, ферменты агрессии (гиалуронидаза, нейраминидаза, протеаза), отвечающие за инвазивность возбудителя. Основным фактором патогенности дифтерийных бактерий – образование

экзотоксина, который блокирует синтез белка в клетках макроорганизма, что приводит к их гибели и некрозу пораженной ткани.

Дифтерия – антропонозная инфекция, в основном передаваемая воздушно-капельным и контактно-бытовым путями. Возбудитель остается на месте входных ворот, а все проявления дифтерии связаны с действием токсина. Дифтерия характеризуется локальным фибринозным воспалением с образованием специфической плотной, спаянной с подлежащей тканью пленки, развитием отека и некроза ткани в месте внедрения возбудителя. Наблюдаются общая интоксикация с поражением сердечнососудистой системы, почек и надпочечников, дыхательной мускулатуры, нервной системы. Чаще встречается дифтерия зева, гортани (дифтерийный круп), носа, реже – половых органов, кожи, ран.

После перенесенного заболевания развивается достаточно стойкий антитоксический иммунитет.

Микробиологическая диагностика основана на бактериологическом исследовании, материал для которого берется из очага поражения.

Специфическая профилактика дифтерии проводится дифтерийным анатоксином. Он может использоваться как в виде отдельного препарата, так и в составе АДС-анатоксин, или в форме АКДС-вакцины.

3. Возбудитель коклюша

Возбудитель коклюша относится к роду *Bordetella*, виду *Bordetella pertussis*.

Bordetella pertussis – мелкие, овоидные палочки с закругленными концами, располагаются чаще поодиночно, спор не имеют, неподвижны, могут образовывать микрокапсулы. Грамотрицательны. Строгие аэробы. Очень требовательны к питательным средам. Для их культивирования используют сложные питательные среды, например, среду Борде-Жангу. На среде Борде-Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением крови) образуют характерные гладкие, блестящие, куполообразные с жемчужным

или ртутным оттенком колонии, напоминающие капельки ртути, окруженные зоной гемолиза. Колонии формируются на 3-4 день.

Основным фактором вирулентности является продукция экзотоксинов. **Экзотоксин** – это специфический цитотоксин, который вызывает местные повреждения, приводящие к гибели и десквамации (слущиванию) мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, и обладает тропизмом к нервной и сосудистой тканям. Для эндотоксина характерно сенсibiliзирующее и общетоксическое действие. Кроме токсинов, возбудитель коклюша продуцирует ферменты агрессии, которые повышают проницаемость сосудистой стенки, обладают сенсibiliзирующим действием и вызывают гибель эпителиальных клеток.

Коклюш – антропонозная инфекция. Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Для клиники коклюша характерны приступы спазматического кашля (обусловлены действием токсина на блуждающий нерв), заканчивающиеся выделением мокроты. Помимо поражения дыхательных путей (гортани, трахеи, бронхов), нарушается функция нервной и сосудистой систем. Болеют в основном дети.

После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Основным методом **микробиологической диагностики** коклюша является бактериологическое исследование, материалом для которого служит отделяемое верхних дыхательных путей.

4. Возбудитель туберкулеза

Возбудитель туберкулеза относится к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*. Помимо возбудителей туберкулеза, этот род включает еще 48 видов условно-патогенных (нетуберкулезных) микобактерий, которые могут вызывать у человека **микобактериозы** – патологические процессы во внутренних органах, лимфоузлах.

К возбудителям туберкулеза относятся *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*.

Микобактерии туберкулеза – длинные тонкие палочки, могут быть слегка изогнуты. В цитоплазме обнаруживаются зерна Муха, спор, капсул не образуют. Неподвижны. Отличаются высоким содержанием липидов в клеточной стенке, что придает этим бактериям устойчивость к кислотам, щелочам и спирту. По этой же причине они плохо красятся анилиновыми красителями. Грамположительны, но по методу Грама окрашиваются с трудом. Для их окраски используют метод Циля-Нильсена. Аэробы.

Требовательны к питательным средам. Оптимальной для их культивирования является яичная среда с добавлением глицерина (среда Левенштейна-Иенсена). Могут использоваться также синтетические среды. Микобактерии туберкулеза растут медленно, через 28-35 дней на плотных средах формируются морщинистые, сухие, с неровными краями, изолированные, не сливающиеся друг с другом колонии. На жидких средах растут в виде морщинистой пленки.

Для дифференциации микобактерий различных видов используют различия их биохимических свойств (ниациновый тест, редукция нитратов, расщепление мочевины, никотинамида).

Факторы вирулентности возбудителей туберкулеза представлены токсическими компонентами клеточной стенки – высшими жирными кислотами (миколовой, туберкулостеариновой, фтионовой), эндотоксином-туберкулином и корд-фактором (димиколат трегалозы).

Основной источник заражения – больной человек. Эпидемическую опасность представляют только больные с открытой формой туберкулеза, которые выделяют возбудитель в окружающую среду.

Основной путь заражения – воздушно-капельный, но возможен и контактно-бытовой. Источником заражения могут быть больные туберкулезом домашние животные.

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся образованием в различных органах, чаще в легких, специфических воспалительных изменений. По локализации различают ряд

клинических форм: туберкулез легких, туберкулез почек, костно-суставной туберкулез, туберкулез половых органов, туберкулезный менингит.

При первичном инфицировании в раннем детском возрасте с обычной локализацией в легких формируется первичный туберкулезный комплекс, который включает воспалительный очаг в паренхиме легкого, лимфангоит и регионарный лимфаденит. Со временем первичный комплекс может инкапсулироваться и кальцинироваться с образованием петрификата. Однако этот процесс не завершается освобождением организма от микобактерий. Они сохраняются в организме на протяжении многих лет, поддерживая состояние инфицированности. Вторичный туберкулез развивается в более позднем возрасте при повторном инфицировании или активации эндогенной инфекции.

Иммунитет при туберкулезе имеет свои особенности. Во-первых, он нестерилен, т.е. поддерживается бактериями, персистирующими в организме и обеспечивающими состояние инфицированности. Во-вторых, он неустойчив, т.е. те самые бактерии, которые обеспечивают инфицированность, могут стать причиной эндогенной инфекции. В-третьих, антитела не играют существенной роли в противотуберкулезном иммунитете. Основным механизмом противотуберкулезного иммунитета – клеточный, реализуемый через гиперчувствительность замедленного типа.

Для **микробиологической диагностики** туберкулеза используют разные методы:

микроскопия мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену;

бактериологический – материал для исследований определяется формой заболевания. При туберкулезе легких – это мокрота. Применяются также методы иммуноиндикации, молекулярно-генетические (ПЦР-анализ).

При массовых обследованиях населения используют кожно-аллергическую пробу Манту.

Специфическая профилактика осуществляется живой вакциной БЦЖ. Первичная вакцинация проводится всем детям на 3-5 день после

рождения, ревакцинация – определенным возрастным группам лиц с отрицательной пробой Манту.

Лекция №5.

Тема: «Возбудители венерических и урогенитальных инфекций»

Вопросы:

1. Классические венерические заболевания.
2. Инфекции, передаваемые половым путем, с преимущественным поражением половых органов.
3. Заболевания, передаваемые половым путем, но с преимущественным поражением других органов.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), - большая группа этиологически неоднородных заболеваний, возбудители которых относятся к различным группам микроорганизмов. Эти болезни объединяют по эпидемиологическому признаку. Основным путем их передачи является половой контакт. Все они антропонозы.

В таблице приведена современная классификация ИППП, принятая ВОЗ.

Таблица – Классификация заболеваний, передаваемых половым путем

Наименование заболевания	Возбудитель
<i>Классические заболевания</i>	
Сифилис	<i>Treponema pallidum</i>
Гонорея	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Шанкرويد (мягкий шанкр)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
Лимфогранулематоз венерический	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Гранулема венерическая (паховая, донованоз)	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
<i>Преимущественное поражение половых органов</i>	
Урогенитальный хламидиоз	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Мочеполовой трихомониаз	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Мочеполовой микоплазмоз	<i>Mycoplasma hominis</i>
Генитальный герпес	<i>Herpes simplex virus</i>
Папилломавирусные инфекции	<i>Papillomavirus hominis</i>
Контагиозный моллюск гениталий	<i>Molluscovirus hominis</i>
Урогенитальный шигеллез	<i>Shigella species</i>
Лобковый педикулез (фтириаз)	<i>Phthirus pubis</i>
Чесотка	<i>Sarcoptes scabiei</i>

Наименование заболевания	Возбудитель
<i>Преимущественное поражение других органов</i>	
Синдром приобретенного иммунного дефицита	<i>Human immunodeficiency virus</i>
Гепатит В	<i>Hepatitis B virus</i>
Цитомегалия	<i>Cytomegalovirus hominis</i>
Амебиаз	<i>Entamoeba histolytica</i>
Лямблиоз	<i>Lamblia</i> (syn. <i>Giardia</i>) <i>intestinalis</i>

Хотя при инфекциях, передаваемых половым путем, преимущественно поражается мочеполовой тракт человека, это далеко не единственная локализация процесса.

Прежде всего выделяют традиционные «классические» венерические болезни: сифилис, гонорею, мягкий шанкр (шанкроид), венерический лимфогрануломатоз, венерическую (паховую) гранулему.

Во вторую группу включены болезни с преимущественным поражением половых органов: уrogenитальный хламидиоз, мочеполовой трихомониаз, мочеполовой микоплазмоз, генитальный герпес, контагиозный моллюск гениталий.

Третью группу составляют заболевания, передаваемые половым путем, но с преимущественным поражением других органов. Это прежде всего ВИЧ-инфекция, гепатит В, цитомегаловирусная инфекция, амебиаз, лямблиоз.

Особенностью ИППП в настоящее время является их частая ассоциация друг с другом и с заболеваниями, вызванными другими микроорганизмами, с чем связана многоочаговость поражений, тяжесть осложнений и трудность терапии.

1. «Классические» венерические заболевания

Сифилис

Возбудитель – *Treponema pallidum* (бледная трепонема). Она имеет форму правильной спирали размером до 15 мкм, с 8-12 крутыми глубокими

равномерными завитками, концы заострены. Очень требовательна к составу питательных сред. Для культивирования используют сложные среды, содержащие почечную и мозговую ткань. Посевы культивируют в строго анаэробных условиях при температуре 35°C. Под действием пенициллина переходит в L-форму.

Для сифилиса характерно волнообразное течение. Выделяют первичный, вторичный и третичный периоды болезни.

Первичный период продолжается 45-50 дней и начинается с появления на месте внедрения возбудителя (слизистая половых органов, анальное отверстие, полость рта) первичной сифиломы (твердого шанкра). Он делится на серонегативный (2-3 недели) и сменяющий его серопозитивный (в крови появляются антитела).

При отсутствии лечения развивается вторичный период, как результат генерализации инфекции. Он может продолжаться 3-4 года.

Для третичного периода характерно образование грубых поражений кожи, слизистых оболочек, паренхиматозных органов, костей.

Микробиологическая диагностика сифилиса основана на бактериологическом и серологическом методах.

Бактериологическое исследование наиболее эффективно при первичном сифилисе. Исследуют материал из первичной сифиломы, пунктата лимфатических узлов. Готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому-Гимза и микроскопируют. Используют и темнопольную микроскопию неокрашенных мазков.

Серологическое исследование становится возможным с 3-4 недели после заражения и оказывается основным методом диагностики сифилиса. Антитела выявляются в РСК (реакция Вассермана).

Оценка результатов реакции качественная, по системе от одного «+» до «++++».

В настоящее время широко используют для диагностики сифилиса иммуноферментный метод.

Гонорея

Возбудитель *Neisseria gonorrhoeae* – грамотрицательный диплококк, имеющий форму кофейных зерен. Спор не образует. Высокотребователен к составу питательных сред. Растет на асцит-агаре, среде Бейли или других специальных средах pH 7,2-7,4, оптимальная температура 37°C.

В настоящее время гонорея – одно из самых распространенных заболеваний.

Источник инфекции – больной человек.

Основной путь заражения – половой, возможно инфицирование плода при прохождении через родовые пути матери.

После перенесенного заболевания невосприимчивость к вторичным заражениям отсутствует, возможны супер- и реинфекции.

На плотных питательных средах гонококки образуют мутные бесцветные колонии с ровными краями. В жидких питательных средах гонококки растут диффузно и образуют поверхностную пленку, через несколько дней оседающую на дно.

Антигенная структура плохо изучена и отличается вариабельностью.

Факторы патогенности.

Практически все бактерии свежевыделенных культур имеют **капсулу**. Капсула обладает иммуногенными и антифагоцитарными свойствами.

Пили обеспечивают адгезию гонококков к клеткам эпителия.

Гонококки не продуцируют экзотоксинов. Клеточная стенка содержит термостабильный эндотоксин.

Гонококки синтезируют Ig A1 – протеазу, действующую внеклеточно и разрушающую связи в тяжелых цепях Ig. Эти свойства облегчают прикрепление гонококков к рецепторам эпителиальных клеток, а также защищают их от фагоцитоза.

Микробиологическая диагностика основана на бактериоскопическом, бактериологическом и серологическом методах исследования. Используют метод ПЦР-анализа.

При бактериоскопическом методе материалом для анализа служат отделяемое слизистой уретры, сок простаты у мужчин, отделяемое шейки матки. Мазки окрашивают по методу Грама или метиленовым синим.

При бактериологическом методе делают высевы на асцит-агар, среду Бейля или другие специальные среды для гонококков. Выделение чистой культуры и ее идентификацию проводят по обычной схеме.

2. Инфекции, передаваемые половым путем, с преимущественным поражением половых органов

Урогенитальный хламидиоз

Возбудители урогенитального хламидиоза – это прокариоты, облигатные внутриклеточные паразиты. Они относятся к семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydia*. Известно 4 вида хламидий: *Ch.pecorum*, *Ch.psittaci*, *Ch.pneumoniae*, *Ch.trachomatis*. Последний является возбудителем урогенитального хламидиоза. Хламидии – облигатные внутриклеточные паразиты. Существуют в двух формах: ретикулярные тельца и элементарные тельца. На искусственных питательных средах не растут. Их размножают в культурах ткани.

Для выявления хламидийной инфекции используют различные диагностические методы: микроскопический, выделение возбудителя, серологические, иммуноиндикации, молекулярно-генетические.

Материалом для исследования могут быть соскобы столбчатого эпителия цервикального канала шейки матки и уретры, соскобы из уретры мужчин, отделяемое глаз новорожденных.

При микроскопическом методе из исследуемого материала готовят мазки, которые окрашивают по методу Романовского-Гимза и микроскопируют. В клетках обнаруживают элементарные тельца хламидий

розового цвета и ретикулярные тельца голубого или синего цвета. Ядра клеток имеют вишневый оттенок.

Выделение возбудителя в культуре клеток – метод, обладающий высокой специфичностью, однако его использование ограничено.

Основным методом иммуноиндикации является иммунофлюоресценция с использованием меченных моноклональных антител против основного белка наружной мембраны хламидий.

Наиболее чувствительными и специфичными являются **методы молекулярно-генетические**.

Мочеполовой трихомониаз

Возбудитель – *Trichomonas vaginalis* – эукариот, одноклеточный, достаточно сложно организованный паразит. Его тело состоит из оболочки, протопласта, блефаропласта, четырех жгутиков, мембраны, фибрилл. В расширенной передней части трихомонад располагается удлиненное ядро с ядрышком и глыбками хроматина. В цитоплазме находятся пищеварительные вакуоли. Тело трихомонад, включая жгутики, покрыто трехслойной мембраной - перипластом. Размножаются трихомонады путем продольного деления. В естественных условиях обитают только в мочеполовом тракте человека: во влагалище у женщин, предстательной железе и семенных пузырьках у мужчин. Вне организма трихомонады быстро теряют жизнеспособность. Их культивируют в анаэробных условиях на стандартных средах и в развивающихся куриных эмбрионах. В жидких питательных средах влагалищные трихомонады дают придонный рост в виде плотного беловатого осадка.

В мочеполовых органах трихомонады вызывают развитие воспаления. Выделяемая ими гиалуронидаза разрушает ткани, что способствует свободному проникновению в межклеточное пространство как самих возбудителей, так и токсических продуктов их обмена, а также сопутствующей бактериальной флоры.

Для микробиологической диагностики применяют микроскопические и культуральные методы, серодиагностику, иммуноиндикацию.

При микроскопическом исследовании различают: микроскопию нативного препарата.

Материалом для анализа служит отделяемое или соскобы из различных отделов мочеполового тракта. При микроскопии нативных неокрашенных препаратов наблюдаются клетки грушевидной или овальной формы, размерами чуть больше лейкоцитов, с характерными толчкообразными движениями.

В препаратах, окрашенных по Граму или метиленовым синим, трихомонады имеют овальную форму с хорошо выраженными контурами, компактным ядром и нежной ячеистой цитоплазмой.

При иммуноиндикации в исследуемом материале с помощью латексных или эритроцитарных диагностикумов выявляют растворимые антигены трихомонад. Метод особенно ценен для диагностики хронического трихомониаза и бессимптомного носительства.

Мочеполовой микоплазмоз и уреоплазмоз

Возбудителями этих заболеваний являются *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, которые относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, родам *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

Микоплазма – это бактерии. Отличительной биологической особенностью представителей этого семейства является отсутствие у них ригидной клеточной стенки, вместо которой они покрыты трехслойной «объединяющей» мембраной, т.е. они имеют только одну липопротеиновую мембрану, выполняющую функцию собственно цитоплазматической мембраны и клеточной стенки.

Диагностика.

Бактериологическое исследование – выделение чистой культуры из мазков из влагалища, шейки матки, отделяемое уретры, секрет предстательной железы. Посев проводится на специальные питательные среды.

Серологическая диагностика – обнаружение антител в РСК, РПГА, ИФА.

Молекулярно-генетические методы – ПЦР-анализ.

3. Заболевания, передаваемые половым путем, но с преимущественным поражением других органов

Возбудитель ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относят к семейству *Retroviridae*, роду **лентивирусов**. Вирионы вируса имеют сферическую форму. В вирионе содержится две копии однонитевой РНК, соединенные на одном из концов водородными связями. Геномные белки вируса – обратная транскриптаза и внутренние белки р7 и р9. У вируса 9 генов, 3 из них кодируют структурные компоненты вириона.

Большое значение имеют регуляторные гены, образующие сложную систему регуляции синтеза вирусных компонентов. Они играют роль в переходе от латентной ВИЧ-инфекции к ее манифестации. Капсидная оболочка состоит из простых белков р18 и р24. Тип симметрии нуклеокапсида кубический. Суперкапсидная оболочка вируса образована двойным липидным слоем с расположенными на нем белковыми шипами из двух субъединиц и как конверт покрывает нуклеокапсид. Белки суперкапсидной оболочки – это сложные гликопротеиды, выполняющие адресную и якорную функцию.

Антигенными свойствами обладают белки капсидной и суперкапсидной оболочек вируса, для которого характерна антигенная изменчивость, что сдерживает создание вакцины против ВИЧ-инфекции.

Антигенная изменчивость вируса может наблюдаться даже в организме в ходе инфекции или носительства в настоящее время различают два антигенных варианта ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Первый распространен в Америке и Европе, а второй – в Западной и Центральной Африке.

Рецепторные белки ВИЧ gp120 и gp41 имеют тропизм к клеткам, несущим рецептора CD4. Это прежде всего Т-хелперы, а также клетки нейроглин, макрофаги, моноциты. Гибель Т-хелперов приводит к развитию иммунодефицита.

В организме вирус находится в крови, проникает в слюну, сперму.

Источник, эпидемиология и патогенез ВИЧ-инфекции

Различают следующие пути передачи инфекции: половой, парентеральный, трансплантарный. Прежнее представление о ВИЧ-инфекции как о болезни прежде всего гомосексуалистов не соответствует действительности.

Проникая в организм с кровью, вирус в первую очередь атакует лимфоциты CD4. После адсорбции, проникновения в клетку и депротенизации вируса освобождается его РНК. За счет геномного фермента вируса обратной транскриптазы образуется ДНК-транскрипт, интегрирующей в клеточный геном. ДНК-провирус долгое время может существовать в неактивной форме. При переходе от латентной формы инфекции к ее манифестации может пройти 10 лет и более.

Активная репродукция вирусов ведет к гибели поврежденных клеток и развитию клинических симптомов, прежде всего синдрома приобретенного иммунодефицита. Гибель Т-хелперов приводит к подавлению клеточного и гуморального иммунных ответов, а поражение макрофагов – к подавлению синтеза интерлейкина-1 и угнетению фагоцитоза. Инфицированные макрофаги становятся основным резервуаром вируса в организме, так как эти клетки не гибнут, а разносят вирус в различные органы, инфицируют новые Т-лимфоциты, взаимодействуя с ними в лимфоузлах.

ВИЧ-инфекция характеризуется многообразной патофизиологической и клинической картиной. Страдают не только органы иммунной системы, но и нервная, пищеварительная, дыхательная, сердечнососудистая. На фоне выраженного иммунодефицита развиваются вторичные бактериальные и грибковые инфекции.

Диагностика. ВИЧ-инфекция основана на выявлении антигенных маркеров ВИЧ: белков gp41, gp120, p18, p24, p7, p9. Для этого используется ИФА. Весьма эффективно использование для диагностики ПЦР-анализа.

Для лечения ВИЧ-инфекции в настоящее время используют противовирусный препарат азидотимидин, а также иммуностимуляторы и симптоматическую терапию, поскольку больные умирают от вторичных гнойных инфекций.

Ведутся исследования по созданию генно-инженерных, убитых и химических вакцин.

Лекция №6

Тема: «Возбудители зооантропонозных инфекций»

Вопросы:

1. Возбудитель чумы
2. Возбудитель туляремии
3. Возбудитель бруцеллеза
4. Возбудитель сибирской язвы
5. Возбудитель сапа и мелиоидоза

К особо опасным инфекциям бактериальной природы относятся: чума, туляремия, бруцеллез, сибирская язва, сап, мелиоидоз и холера.

Холера- антропонозная инфекция, остальные-зооантропонозные. Эти болезни считаются особо опасными, поскольку люди высоко чувствительны к их возбудителям, что ведёт к их быстрому и широкому распространению и возникновению эпидемий. Большинство этих болезней характеризуются тяжёлым течением и высокой летальностью.

1. Возбудитель чумы

Относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*, виду *Yersinia pestis*.

Yersinia pestis неподвижны, спор не образуют, в организме млекопитающих и при выращивании при температуре 37⁰С образуют капсулу. Грамотрицательны, окрашиваются по методу Вейсона биполярно. Факультативные анаэробы. Хорошо растут на питательных средах, приготовленных на основе перевара Хоттингера. На плотных питательных средах, приготовленных на основе перевара Хоттингера. На плотных питательных средах через 48-72 часа выращивания формируются шероховатые (R-формы) колонии. В жидких питательных средах

возбудитель чумы дает пристеночный рост, бульон при этом остается прозрачным.

Основными видоспецифическими антигенами чумного микроба являются: капсульный антиген Ф1, «мышинный» токсин (Т-антиген) и пестицин. Кроме того, очень важными для чумного микроба являются антигены V и W, которые связаны с вирулентными свойствами этого возбудителя.

У чумного микроба имеются три резидентные плазмиды: pFra/Tox (62 МД), pCad (42 МД) и pPst (6.3 МД). На плазмиде pFra/Tox находятся гены капсульного антигена Ф1 и «мышинного» токсина, на плазмиде pCad находятся гены, обуславливающие зависимость роста чумного микроба при температуре 37⁰ С от наличия в питательной среде ионов Ca²⁺ (low calcium response) и гены V и W антигенов, на плазмиде pPst находятся гены пестициногенности и фибринолитической-плазмокоагулазной активности. (открытие плазмид чумного микроба – 1977 год, Дармовым И.В., открытие в области биологии под номером 001.

К основным факторам вирулентности относят: капсульный антиген Ф1, «мышинный токсин», антигены V и W, фибринолизин- плазмокоагулазу

Носителями возбудителя в природе, а это природно-очаговая инфекция, являются дикие грызуны, а переносчиками – блохи. Природные очаги чумы занимают 6-7% территории суши земного шара и выявлены на всех континентах. На территории России находится 11 природных очагов чумы..

Заражение человека чаще всего происходит при укусе инфицированными блохами, при контакте с больными или погибшими от чумы грызунами, при забое и разделке туш больных животных. Чума-контагиозная инфекция, поэтому может передаваться от больного человека – здоровому воздушно-капельным путём. Она характеризуется тяжёлой интоксикацией, поражением лимфатической системы, септициемией.

В зависимости от пути проникновения инфекции различают следующие клинические формы: бубонную, легочную или кишечную.

После перенесённого заболевания вырабатывается стойкий иммунитет. Для **специфической профилактики** используют убитую (USP) вакцину и живую на основе вакцинного штамма EV *Yersinia pestis*.

Микробиологическая диагностика: бактериологические методы, серологические (ИФА, РПГА) методы, ПЦР-анализ.

Материалом для исследования служит пунктат воспалённого лимфатического узла, мазок из зева, макрота при лёгочной форме, кровь при септической форме.

2. Возбудитель туляремии

Возбудитель туляремии относится к роду *Francisella*, виду *Francisella tularensis*.

Вид *F. tularensis* подразделяют на **три географические расы** (подвиды): *голарктическую*, *среднеазиатскую*, *неарктическую*.

Francisella tularensis- мелкие, неподвижные коккобактерии, спор не образуют, продуцируют капсулоподобное вещество. Грамотрицательны. Факультативные анаэробы. Очень требовательны к составу питательных сред. выращивают на специальных очень богатых по питательным веществам питательных средах – FT-агар.

Возбудитель туляремии имеет Vi- и O-антигены. *F. tularensis* являются внутриклеточными паразитами. Их вирулентность связана со способностью развиваться в фагоцитах, образовывать капсулу, эндотоксин и нейраминидазу. Антигены клеточной стенки обладают свойствами аллергенов, что ведёт к сенсибилизации инфицированного организма и усугубляет действие других факторов патогенности.

Естественные хозяева возбудителя: грызуны, водяные крысы, домовые мыши. Заражение людей происходит при контакте с больными животными, их трупами, через объекты внешней среды и пищевые продукты,

инфицированные выделениями больных грызунов. Возможен и трансмиссивный путь передачи через укусы кровососущих членистоногих. От больных людей заболевание не передаётся. Возбудитель может проникать в организм воздушно-капельным путем, через слизистую глаз, ЖКТ и даже через неповреждённую кожу. Это определяет разнообразие клинических форм инфекции: лёгочная, глазо-бубонная, абдоминальная, бубонная, язвенно-бубонная, генерализованная.

Заболевание протекает тяжело, продолжается в среднем 4-6 недель и заканчивается, как правило, выздоровлением.

Постинфекционный иммунитет характеризуется высокой напряжённостью (клеточный).

Специфическая профилактика: живая вакцина Гайского на основе штамма №15 (голарктической расы).

Микробиологическая диагностика: бактериологические методы, серологические методы, ПЦР-анализ.

3. Возбудители бруцеллеза

Возбудители бруцеллеза- *Brucella. melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella. suis*, относятся к роду *Brucella*.

Бруцеллы- мелкие, неподвижные микроорганизмы, имеющие форму коккобактерий и коротких палочек, в мазке располагаются отдельными группами. Спор не образуют, некоторые штаммы образуют капсулу. Грамотрицательны. Облигатные (строгие) аэробы.

Очень требовательны к составу питательных сред. Элективной средой является печеночный агар и печеночный бульон. Культивируются в аэробных условиях при повышенном содержании углекислого газа.

Формируют колонии через 24-48 часов выращивания. Колонии разной величины, бесцветные с перламутровым оттенком. При выращивании в жидких питательных средах наблюдается диффузное помутнение бульона.

Дифференциация бруцелл на виды, а последних на биовары основана на комплексе биологических признаков. Основные из них - потребность в углекислом газе, способность расти на питательных средах в присутствии некоторых красителей (основной фуксин, тионин), образование сероводорода.

К основным факторам вирулентности бруцелл относят: эндотоксин, ферменты агрессии (гиалуронидаза, фактор, подавляющий фагоцитоз и др.). Антигены бруцелл обладают выраженным аллергизирующим действием (инфекционно-аллергическое заболевание). Развитие инфекционной аллергии во многом определяет своеобразие патогенеза, клинического течения и особенностей иммунитета.

Источник инфекции- больные животные. Люди, болеющие бруцеллёзом, как источник инфекции практически не опасны. Основные пути заражения- алиментарный, контактно-бытовой.

Бруцеллы проникают в организм через неповреждённую кожу и слизистые оболочки. С места внедрения они попадают в лимфатические узлы, вызывая их пролиферацию и воспаление. Бруцеллы легко прорывают лимфатический барьер, проникают в кровь и разносятся по всему организму, образуя очаги в костном мозге, печени, почках и других органах. Микробы и продукты их жизнедеятельности вызывают сенсibilизацию организма, что приводит к формированию инфекционной аллергии.

После болезни формируется нестерильный инфекционный иммунитет. Постинфекционный иммунитет перекрёстный, но недостаточно напряжённый.

Разнообразие клинических проявлений бруцеллёза существенно повышает значимость лабораторной диагностики этого заболевания.

Микробиологическая диагностика.

Материал для исследования- кровь. Метод диагностики- серологическое исследование (реакция Райта или Хейдельсона). Широко используется ПЦР-анализ.

Специфическая профилактика осуществляется живой бруцеллёзной вакциной. Выпускается убитая лечебная вакцина, которая используется для десенсибилизации организма больного.

4. Возбудитель сибирской язвы.

Возбудитель сибирской язвы относится к семейству *Bacillaceae*, роду *Bacillus*, виду *Bacillus anthracis*.

Bacillus anthracis- крупные палочки с прямыми концами, неподвижны. В мазках располагаются парами, часто цепочками. В организме образуют капсулу. В неблагоприятных условиях внешней среды при доступе кислорода образуют споры овальной формы, располагающиеся центрально и по диаметру не превышающие ширину клеток. При попадании в благоприятную среду в течение нескольких часов споры прорастают и дают начало вегетативным формам.

Грамположительны. Факультативные анаэробы, не требовательны к составу питательных сред. На мясо-пептонном агаре через 24-48 часов подращивания формируют характерные колонии: серебристо-серые, зернистые, диаметром 3-5 мм с бахромчатыми краями и отходящими от них пучками нитей («голова медузы» или «львиная грива»). Такой рост характерен для вирулентных штаммов. В старых культурах появляются авирулентные гладкие (S- формы) колонии. В бульоне через 18-24 часа инкубирования образуется осадок в виде хлопьев, а сам бульон остаётся прозрачным.

К основным антигенам возбудителя сибирской язвы относят полисахаридный антиген клеточной стенки, протеиновый капсульный антиген, протективный антиген и экзотоксин. Экзотоксин возбудителя сибирской язвы состоит из трёх компонентов: *отёчного фактора, протективного антигена, летального фактора.*

Основным **фактором вирулентности** возбудителя сибирской язвы является капсула. Мутанты, дефектные по способности образовывать капсулу, авирулентны и используются в качестве вакцинных штаммов (штамм СТИ-1 используется для производства живой сибиреязвенной вакцины). Другой важный фактор вирулентности- токсинообразование. У сибиреязвенных микробов обнаружен многокомпонентный комплекс экзо- и эндотоксинов.

Сибирская язва - зоонозная инфекция. В естественных условиях ею болеют домашние животные, в основном, крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, у которых сибирская язва может протекать даже бессимптомно. Люди заражаются при уходе за больными животными, при разделке тушь вынужденно забитых больных животных, при употреблении в пищу их мяса, выделке шкур погибших животных. Возможно заражение и при непрямом контакте через объекты, инфицированные кровью или выделениями больных животных, а также через инфицированные предметы.

Заражение людей происходит через кожу, слизистые оболочки ЖКТ или дыхательные пути. В зависимости от пути заражения различают *кожную, кишечную или легочную* форму заболевания. Две последние, как правило, переходят в септическую форму с высокой летальностью. После перенесённого заболевания вырабатывается стойкий иммунитет.

Материал для исследования определяется клинической формой заболевания: это содержимое сибиреязвенных карбункулов, мокрота, кровь, фекалии.

Методы исследований: микроскопический, бактериологический, иммунохимические(РПГА, ИФА), ПЦР-анализ.

Специфическая профилактика: проводится живой сибиреязвенной вакциной на основе штамма СТИ-1.

Разработана комбинированная вакцина, состоящей из протективного антигена и бактерий вакцинного штамма СТИ -1, и химическая вакцина на основе протективного антигена.

5. Возбудители сапа и мелиоидоза.

Возбудитель сапа относится к семейству *Pseudomonadaceae*, роду *Burkholderia*, виду *Burkholderia .mallei*.

Burkholderia.mallei-тонкие прямые или слегка изогнутые палочки, спор, капсулы не образуют, неподвижны, грамотрицательны, продуцируют внеклеточную слизь. Строгие аэробы. Хорошо растут на средах с добавлением глицерина, формируя плоские, полупрозрачные колонии, которые затем сливаются и образуют густой слизистый тягучий налет. При выращивании в жидких питательных средах образуют равномерное помутнение, пристеночный рост или пленку, от которой вниз опускаются нити.

Факторы вирулентности: эндотоксин, экзотоксин, внеклеточная слизь.

Источник инфекции: больные животные. Человек заражается при уходе за больными животными, при контакте с трупами погибших или вторично инфицированными объектами. Передача инфекции от человека к человеку маловероятна. Возбудитель сапа проникает в организм человека через повреждённую кожу и слизистые оболочки, а также аэрогенным путём. Заболевание протекает по типу септикопиемии в острой или хронической форме с образованием язв, множественных абсцессов в различных тканях и органах.

Материал для исследований: отделяемое язв, пунктаты лимфоузлов, содержимое абсцессов, кровь.

Микробиологическая диагностика: для обнаружения возбудителя используют микроскопию мазков из патологического материала (пунктаты воспалённых лимфатических узлов, отделяемое язв), методы серодиагностики, иммуноиндикации, молекулярно-генетические методы (ПЦР-анализ). **Специфическая профилактика:** разработана убитая сапная вакцина.

Возбудитель мелиоидоза.

Относится к семейству *Pseudomonadaceae*, роду *Burkholderia*, виду *Burkholderia .pseudomallei*.

Burkholderia.pseudomallei- палочки с закругленными концами, располагаются одиночно или в виде коротких цепочек. Спор не образуют. Свежевыделенные бактерии имеют псевдокапсулу. Подвижны. Грамотрицательны. Аэробы. На мясо- пептонном агаре с глицерином через сутки инкубирования формируют блестящие гладкие колонии.возможна диссоциация с образованием шероховатых форм (R-формы). При выращивании в питательном бульоне образуют равномерное помутнение с последующем образованием осадка.

Факторы вирулентности: продукция токсинов, обладающих гемолитическим и некротическим действием.

Источником инфекции являются: больные животные (грызуны, кошки, собаки и другие животные.). В эндемичных районах возбудитель обнаруживается в почве, воде, загрязнённых испражнениями больных животных.

Пути заражения: контактно-бытовой, алиментарный, аэрогенный. Больной человек не заразен.

Попавший в организм возбудитель, проникнув в кровяное русло, разносится по всему организму, что приводит к образованию абсцессов в различных органах и тканях. Течение болезни может быть острым и хроническим.

Материал для исследования: отделяемое язв и пунктаты из абсцессов.

Раздел 3. Возбудители вирусных и риккетсиозных заболеваний человека.

Лекция №7

Тема: «Возбудители респираторных вирусных инфекций»

Вопросы:

1. Ортомиксовирусы
2. Парамиксовирусы: вирус парагриппа, вирус эпидемического паротита, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори.
3. Аденовирусы
4. Риновирусы

1. Ортомиксовирусы

Семейство ортомиксовирусов- это РНК- содержащие вирусы со спиральным типом симметрии нуклеокапсида, имеющие суперкапсидную оболочку, содержащую липиды, в связи с чем они чувствительны к эфиру. Белки суперкапсидной оболочки родственны муцину.

К этому семейству относится вирус гриппа. Его одноцепочечная фрагментированная РНК состоит из восьми фрагментов, что обуславливает дрейф генов и большую антигенную вариабельность. У вируса есть особый геномный белок – РНК-зависимая РНК-полимераза, которая нужна для построения репликативной формы РНК. Это необходимо для синтеза вирусных белков в клетке. С нуклеопротеидом вируса связаны ещё два геномных фермента – эндонуклеаза и репликаза, участвующие в репродукции вируса в клетке.

Форма вируса вариабельна, чаще сферическая, размером 80-120 нм. Капсидная оболочка построена из простых белков, способных к самосборке и покрыта гликопротеидной суперкапсидной оболочкой. Ее гликопротеидные шипы - ферменты *гемагглютинин* и *нейраминидаза*.

Гемагглютинин распознает мукопептидные рецепторы чувствительных клеток, содержащие N-ацетил-нейраминовую кислоту, обеспечивает адсорбцию вируса на клетке. Нейраминидаза обуславливает проникновение вируса в клетку, отщепляя сиаловые кислоты, входящие в состав мембраны клеток.

Антигены вируса гриппа. Глубокий антиген капсидной оболочки связан с белком рибонуклеопротеида и М-белком. По строению этого антигена различают вирус гриппа типа А, В и С. Поверхностные антигены суперкапсидной оболочки – антигены гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N) - вариант-специфические. Они более вариабельны: у вируса гриппа типа А различают 13 вариантов гемагглютинина (Н-АГ) и 10 вариантов нейраминидазы (N-АГ). У вирусов гриппа типа А наибольшее распространение имеют гемагглютинины H_{1-3} и нейраминидазы N_{1-2} (H_5N_1 – возбудитель свиного гриппа). Гемагглютинин вируса гриппа рассматривают как протективный антиген

Вирус гриппа типа В по строению сходен с вирусом гриппа типа А, отличаясь только глубоким антигеном. Его геном также содержит однонитевую РНК, состоящую из 8 фрагментов, кодирующих 3 неструктурных белка (геномные ферменты) и 7 структурных оболочечных белков.

Различают несколько сероваров по Н- и N-антигенам, но антигенная вариабельность выражена слабее.

Вирус гриппа типа С отличается не только антигенами, но и некоторыми другими признаками: у него 7 фрагментов РНК, нуклеотидные последовательности в которых отличаются от таковых у вирусов гриппа типов А и В; в геноме закодировано 2 неструктурных белка и 6 структурных, отсутствует нейраминидаза. Клеточные мукопептидные рецепторы к вирусам типов А и В имеют иное строение, чем к вирусу типа С. Антигенная вариабельность не выражена.

Вирус гриппа хорошо размножается в культурах тканей и курином эмбрионе (амниотической и аллантаической оболочках). Для репродукции его оптимально культура клеток почек эмбриона человека. Цитопатическое действие выражено слабо и не во всех культурах тканей.

В окружающей среде вирус гриппа разрушается под действием температуры (56°C), УФ-лучей, детергентов, но может сохраняться при низких температурах до минус 70°C .

Грипп- острая респираторная вирусная инфекция, имеющая тенденцию к быстрому распространению в человеческой популяции в виде эпидемий с характерной сезонностью.

Вирус гриппа А поражает людей и некоторые виды животных (лошадей, свиней, птиц), а вирусы гриппа типов В и С – только людей. Источником инфекции является больной человек, **путь заражения** – воздушно-капельный. Эпидемические вспышки наблюдаются в зимнее время и каждые 10 лет могут перерасти в пандемии. Это особенно характерно для вируса гриппа типа А, в то время как вирус гриппа типа В чаще всего вызывает локальные эпидемические вспышки, а вирус гриппа типа С – лишь спорадические случаи заболевания.

В организме человека основное место локализации вируса – дыхательный эпителий трахеи, бронхиол, альвеол.

За счёт гемагглютиниона вирус гриппа адсорбируется на гликопротеиновых рецепторах эпителиальных клеток нижних отделов дыхательного тракта и с помощью нейраминидазы проникает в клетку путём эндоцитоза. В фагосоме идёт частичное «раздевание» вируса, окончательное – имеет место у ядра поражённой клетки. Здесь же происходят репликация вирусной РНК, синтез вирусных белков и сборка новых вирионов. Углеводные и липидные компоненты своей суперкапсидной оболочки вирус захватывает из мембраны клетки, когда выходит из неё путём почкования. Из-за повреждения мембран эпителиоцитов на слизистой дыхательных путей образуются эрозии. Через

эрозированную поверхность вирус попадает в кровь, развивается вирусемия, сопровождающаяся высокой температурой, болями в мышцах и костях, явлениями интоксикации, обусловленными попаданием в кровь продуктов клеточного распада.

Инкубационный период короткий – от 1 до 2 суток.

Иммунитет переболевших- вариантспецифический.

Материал для исследований: носоглоточный и бронхиальный смывы.

2. Паромиксовирусы

Это семейство РНК- содержащих вирусов. РНК- однонитевая («минус нить»), линейная, нефрагментированная. Нуклеокапсид со спиральным типом симметрии, который покрыт суперкапсидной оболочкой, содержащей липиды. Чувствительны к эфиру. Размеры вирионов 120-130нм.

Семейство объединяет возбудителей острых респираторных инфекций: вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РС), а также вирусы эпидемического паротита и кори (род *Morbilivirus*).

Парагрипп протекает с поражением верхних дыхательных путей, а респираторно-синцитиальная инфекция – с поражением бронхиол и альвеол (чаще у детей). Корь – острая детская инфекция, при которой вирус из носоглотки проникает в кровь и разносится по организму, что сопровождается появлением сыпи на теле.

Эпидемический паротит («свинка») характеризуется поражением околоушных желёз.

Вирус парагриппа

Вирус парагриппа имеет сферическую форму вириона, размером 150-200нм. Геном вируса представлен «минус нитью» РНК, включающей 6 генов, с геномными белками, ферментами: РНК- зависимой РНК- полимеразой и полимеразы Р и L. Капсидная оболочка содержит матричный М-белок, а суперкапсидная – N-, Н- и F-белки и липиды клеточного происхождения. N-белок – это нейраминидаза, а Н-белок –

гемагглютинин. F-белок (белок слияния) отвечает за гемолиз, слияние вирусной суперкапсидной оболочки с мембраной эукариотической клетки и лизис клетки.

У вируса парагриппа различают глубокий S-антиген, связанный с нуклеопротеидом, и поверхностный Y-антиген, состоящий из двух компонентов: H- и N-белков. По строению поверхностного антигена суперкапсидной оболочки различают 5 серотипов вируса парагриппа.

Вирус парагриппа не размножается в курином эмбрионе. Для его репродукции используют первичные и перевиваемые культуры тканей человека и обезьян.

Источник инфекции: больной человек или вирусоноситель. Заражение происходит воздушно-капельным путём. За счёт N-, H- и F-белков происходит адсорбция вируса на гликопротеидных рецепторах чувствительных эпителиоцитов дыхательного тракта и проникновение в клетки путём эндоцитоза. После стадии фагосомы вирус не проникает в ядро клетки и репродуцируется в цитоплазме. Характерно образование ацидофильных цитоплазматических включений. Вирус выходит из клетки почкованием с образованием синцития.

Иммунитет -типоспецифический.

Путь заражения: воздушно-капельный.

В микробиологической диагностике парагриппа могут быть использованы вирусологические и серологические исследования, а также методы иммуноиндикации. Материалом для вирусологического исследования и иммуноиндикации служат носоглоточный и бронхиальный смывы, а для серологического исследования – парные сыворотки.

При вирусологическом исследовании производят заражение исследуемым материалом первичных и перевиваемых культур тканей человека с идентификацией вируса по цитопатическому действию.

Для иммуноиндикации используют постановку реакций вируснейтрализации, РТГА, РСК, ИФА для обнаружения антигенов вирусов в носоглоточном смыве и соскобе эпителия слизистой дыхательного тракта.

Вирус эпидемического паротита

Вирус эпидемического паротита - типичный представитель парамиксовирусов по строению вириона и биологическим свойствам. Геном представлен однонитевой «минус нитью» РНК, кодирует 8 белков, в том числе Н-, N- и F- белки суперкапсидной оболочки. Вирус обладает гемолитической, гемагглютинирующей и нейраминидазной активностями, способностью образовывать синцитий, но в отличие от вируса парагриппа у него нет сероваров.

Источник инфекции- больной человек(больной заразен и в инкубационный период).

Путь заражения: воздушно-капельный. Больной наиболее заразен в инкубационный период и первую неделю клинических проявлений болезни.

Первичная репродукция вируса происходит в эпителиальных клетках носоглотки, откуда по стеновому протоку вирус попадает в клетки околоушных желёз, где размножается. С током крови вирус заносится во внутренние органы и фиксируется в яичках и яичниках, поджелудочной и щитовидной железах, головном мозге.

Наиболее опасными осложнениями при тяжёлых формах инфекции являются орхиты и менингиты.

После переболевания развивается пожизненный иммунитет.

Микробиологическая диагностика: вирусологические и иммунохимические методы исследований (РТГА, РСК и др.).

Респираторно-синцитиальный вирус

Респираторно-синцитиальные вирусы отличаются полиморфизмом вирионов, размером 120-200нм. Геном представлен «минус нитью» нефрагментированной РНК, связанной с геномными белками-ферментами. Он включает 10 генов, кодирующих 10 белков, в том числе 7 структурных. нейраминидаза и гемагглютинин отсутствуют. По антигенному строению различают 2 серовара.

Вирус не размножается в куриных эмбрионах. Его культивируют в культурах тканей почек обезьян, Hela и др., где проявляется цитопатическое действие в виде образования симпластов и синцитий.

Источник инфекции – больной человек.

Путь передачи – воздушно-капельный.

При инфицировании вирус поражает эпителиальные клетки верхних и нижних отделов дыхательных путей, в том числе бронхиол и альвеол, что приводит к развитию очень тяжёлых пневмоний у новорождённых и детей 1-2 годов жизни. Развитие РС-инфекции сопровождается присоединением бактериальных осложнений, так как вирус способствует развитию вторичных иммунодефицитов и иммунопатологических реакций.

Иммунопрофилактика – отсутствует.

При микробиологической диагностике используют различные методы, а материалом для исследований чаще служат носоглоточный, бронхиальный смывы и мокрота.

В ходе вирусологического исследования вирус культивируют в культурах тканей и идентифицируют по цитопатическому действию, а также с помощью РСК и реакции вирусонейтрализации в культуре тканей.

Вирус кори

Размеры вириона колеблются от 150-250нм. Геном представлен «минус нитью» однонитевой нефрагментированной РНК, связанной с геномными белками Р и L (полимеразный комплекс, содержащий РНК-зависимую РНК-

полимеразу). Тип симметрии нуклеокапсида - спиральный. С нуклеокапсидом связаны белок NP- и М белок. В суперкапсидной оболочке содержатся Н- и F-белки. Первый обеспечивает гемагглютинирующую активность вируса, а второй-образование симпластов и гемолитическую активность.

Различают несколько сероваров вируса кори, имеющих общие антигены с вирусами чумы собак и крупного рогатого скота.

Лабораторные животные маловосприимчивы к этому вирусу. Культивируют вирус кори в культурах тканей почек обезьян, эмбриона человека, Hela, KB, Vero, где он обладает цитопатическим действием. При этом образуются симпласты и появляются зернистые включения в цитоплазме и ядре поражённых клеток.

Источник инфекции: больной человек с последнего дня инкубационного периода и до 4-5 дня с момента появления сыпи. Инкубационный период- 10 дней.

Путь заражения- воздушно-капельный.

Первичная репродукция вируса начинается в эпителии носоглотки, трахеи, бронхов, после чего развивается вирусемия с поражением эндотелия сосудов и появлением характерной сыпи на теле, в том числе на слизистой оболочке щёк появляются пятна Коплика-Филатова.

Постинфекционный иммунитет- пожизненный.

Специфическая профилактика- живая коревая вакцина. Искусственный противокоревой иммунитет может быть создан как активный, так и пассивный путём введения противокоревых гамма глобулина. Прививка против кори – плановая, первичная вакцинация проводится в 9-месячном возрасте.

Микробиологическая диагностика обычно не проводится, поскольку клиническая картина её столь характерна, что не требует лабораторного подтверждения.

При вирусологическом исследовании возможно заражение культур тканей кровью больного или носоглоточными смывами. Идентификация вируса проводится по феномену цитопатического действия, гемагглютинации, а также в РТГА и вируснейтрализации в культуре тканей.

3. Аденовирусы

Семейство *Adenoviridae* включает два рода- *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих) и *Aviadenovirus* (вирусы птиц). В состав первого рода входит около 80 видов сероваров, второго – 14.

В семейство объединены вирусы с «голым» капсидом (отсутствует внешняя оболочка), кубическим типом симметрии. Размер вириона-60-90 нм. Размер вириона 60-90нм. Геном представлен линейной молекулой двунитевой ДНК.

Антигенная структура.

1. Поверхностные антигены структурных белков (видо- и типоспецифические).
2. Антигены гексонов (группоспецифические).
3. Комплементсвязывающий антиген (идентичный для разных серотипов).

Пути передачи: воздушно-капельный и контактно-бытовой.

Симптоматика поражений обусловлена репродукцией возбудителя в чувствительных тканях. По типу поражения чувствительных клеток выделяют *три типа инфекции*:

1.Продуктивную (литическую). Сопровождается гибелью клеток после выхода дочерней популяции.

2.Персистирующую. наблюдается при замедлении скорости репродукции вируса, что даёт возможность тканям восполнить потерю инфицированных клеток за счёт нормального деления неинфицированных клеток.

3.Трансформирующую. В культуре тканей происходит превращение клеток в опухолевые.

Основные клинические проявления аденовирусных инфекций:

- Наиболее часто – ОРВИ, протекающее по типу гриппоподобных поражений. Пик заболеваемости приходится на холодное время года. Вспышки заболеваемости возможны в течение всего года
- Фарингоконъюнктивиты (фарингоконъюнктивальная лихорадка). Пик заболеваемости приходится на летние месяцы, основной источник инфекции-вода бассейнов и природных водоёмов.
- Эпидемический кератоконъюнктивит. Поражения обусловлены инфицированием роговицы при травмах либо проведении медицинских манипуляций. Возможны эрозии роговицы вплоть до потери зрения.
- Инфекция нижних отделов дыхательных путей.

Лабораторная диагностика:

- Выделение возбудителя инокуляцией в культуру эпителиальных клеток человека. Исследуемый материал-отделяемое из носа, зева, конъюнктивы, фекалии.
- Выявление антигенов вирусов в клетках иммуофлюоресцентной микроскопией;
- РСК, РТГА и РН цитопатического эффекта в культуре клеток.

4. Риновирусы

Относятся к семейству *Picornaviridae*.

Вирионы имеют сферическую форму и кубический тип симметрии. Размер 20-30нм. Геном образован положительной молекулой РНК, которая не сигментированна. Молекула РНК связана с одной молекулой белка. Капсидная оболочка состоит из 32 капсомеров и 3 крупных полипептидов. Суперкапсидной оболочки нет.

Репликация вируса осуществляется в цитоплазме, высвобождение вируса сопровождается лизисом клетки.

Риновирусы разделяют на две большие группы по способности к репродукции в клетках:

1. Вирусы группы Н. Размножаются и вызывают цитопатические изменения в ограниченной группе диплоидных клеток человеческого эмбриона и специальной линии «К» клеток HeLa.

2. Вирусы группы М. Размножаются и вызывают цитопатические изменения в клетках почек обезьян, эмбриона человека и различных перевиваемых клеточных линиях человеческих клеток.

В оптимальных условиях культивирования проявляется цитопатическое действие.

Путь передачи инфекции: воздушно-капельный. Резервуар больной человек (выделяется возбудитель в течение 1-2 дней до появления симптомов и 2-3 дней после начала заболевания).

Риновирусы локализуются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, а у детей - в слизистой оболочке носа и бронхов, вызывая насморк, бронхиты, бронхопневмонии.

Источник инфекции: больной человек.

Лабораторная диагностика: выделение вирусов в культурах клеток, зараженных отделяемым носовых ходов. Для экспресс диагностики используют иммунофлюоресцентный метод.

Лекция №8

Тема: «Возбудители вирусных инфекций нервной системы. Прионовые инфекции».

Вопросы:

1. Пикорнавирусы:
 - 1.1 Вирус полиомиелита;
 - 1.2 Вирус Коксаки и ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphan).
2. Рабдовирусы (возбудитель бешенства).
3. Флавивирусы (японский энцефалит, клещевой энцефалит).
4. Прионовые инфекции.

1. Пикорнавирусы

Вирусы семейства пикорнавирусов – это РНК-содержащие вирусы. РНК однонитевая, линейная, «плюс нить», выполняющая функцию информационной РНК. Вирион имеет простое строение и представляет собой нуклеокапсид, т.е. РНК покрыта капсидной оболочкой, в которой капсомеры уложены по кубическому типу симметрии. Суперкапсидной оболочки нет, вирусы устойчивы к эфиру. Вирионы размером 20-30нм имеют форму многогранников.

Семейство *Picornaviridae* включает 4 рода: *Enterovirus*, *Rinovirus*, *Cardiovirus*, *Aphthovirus*, отличающиеся антигенным строением, чувствительностью к низким значениям рН, патогенностью для животных и человека и клиникой вызываемых заболеваний. Кардио- и афтоввирусы патогенны для животных, представители двух других родов вызывают развитие инфекции у человека.

Риновирусы вызывают острые респираторные вирусные инфекции с поражением носоглотки.

Энтеровирусы передаются фекально-оральным путём. Местом их первичной локализации являются соответственно носоглотка и кишечник, но они могут попадать в кровь и другие органы, вызывая экстракишечные формы инфекции.

К энтеровирусам относятся: полиовирус, вирусы Коксаки А и В, вирусы ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphan), энтеровирусы серотипов 68-71 и вирус гепатита А.

1.1 Вирус полиомиелита

Вирус полиомиелита (полиовирус) является типичным представителем рода энтеровирусов. Строение его РНК и нуклеокапсида соответствует общей характеристике семейства пикорнавирусов. Капсидная оболочка состоит из 4 белков: 3-на внешней поверхности (VP1, VP2, VP3) и 1-на внутренней (VP4). Вирион имеет сферическую форму. Как и все энтеровирусы, вирус полиомиелита, не размножается в куриных эмбрионах, но хорошо репродуцируется как в первичных, так и в перевиваемых культурах тканей (HeLa, фибробластах человека), что сопровождается цитопатическим действием и образованием вирусных включений.

По антигенному строению различают 3 серотипа вируса полиомиелита. Гемагглютинирующей активностью он не обладает. К этим вирусам чувствительны лабораторные животные

Источником инфекции являются больные и вирусоносители. Выделение вируса с фекалиями начинается уже в инкубационный период и активно продолжается в разгар болезни. **Основной путь заражения:** фекально-оральный, но в эпидемических очагах возможен и воздушно-капельный уже в инкубационный период вирус может выделяться из глотки больного). Наиболее патогенен 1 серотип вируса, с ним связаны эпидемии этого заболевания. Наиболее восприимчивы к полиовирусу дети. До введения обязательной плановой прививки высокая частота заболеваемости, большое число тяжёлых форм инфекции и тяжёлые постинфекционные

осложнения (вялые параличи) были характерны именно для этого контингента лиц.

Вирус проникает через рот. В лимфоидной ткани глоточного кольца происходит его частичная фиксация и репродукция. Большая же часть вирусов свободно проходит кислотный барьер желудка и размножается в энтероцитах и Пейеровых бляшках.

При выходе вновь образовавшихся вирионов происходит гибель поражённых энтероцитов, что клинически проявляется диарейным синдромом. Полиовирус способен проникать через лимфатический барьер, что ведёт к развитию вирусемии, сохраняющейся на протяжении нескольких часов или дней. С током крови вирус заносится во внутренние органы, в том числе в передние рога спинного мозга, где поражает α -мотонейроны. Это может быть связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для вируса на фоне образования иммунных комплексов. Помимо передних рогов спинного мозга, полиовирус может поражать двигательные клетки ретикулярной формации и Варолиева моста, мозжечка, моторной и премоторной области коры головного мозга. Репродукция вируса в двигательных нейронах ведёт к тяжёлым дегенеративным изменениям нервных клеток с развитием клинической картины стойких параличей.

При полиомиелите различают 4 основные клинические формы: инаппаратную(скрытую), abortивную(кишечную форму с моловыраженной симптоматикой), непаралитическую (менингеальную), паралитическую(чаще спинальную, бульбарную, понтинную- поражение Варолиева моста), частота этой наиболее тяжёлой формы 1:100.

Постинфекционный иммунитет пожизненный, вариантспецифический.

От матери ребёнок может получить врождённый пассивный иммунитет, который сохраняется первые 4-5 недель жизни.

Искусственный активный иммунитет создаётся вакцинацией. Существует живая вакцина Смородинцева-Чумакова на основе штамма А и убитая вакцина Солка.

Вакцинация против полиомиелита является плановой. Первичная вакцинация осуществляется ребёнку в 3 месяца.

В микробиологической диагностике полиомиелита могут быть использованы верусологические и серологические исследования, а также методы иммуноиндикации.

Материалом для верусологического исследования могут служить фекалии, кровь, спинно-мозговая жидкость. Вирусосодержащим материалом заражают культуры тканей и обнаруживают вирус по характерному цитопатическому действию, феномену бляшкообразования под агаром, а окончательно идентифицируют в реакции вируснейтрализации.

1.2 Вирусы Коксаки и ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphan).

Вирусы Коксаки выделены от больных с полиомиелитоподобными заболеваниями (город в США –Коксаки). Они отличаются от полиомиелита антигенными и некоторыми другими биологическими свойствами.

По способности вызывать вялые и спастические параличи у лабораторных животных различают вирус Коксаки А и вирус Коксаки В, причем у первого-24, а у второго-6 сероваров.

Клинические формы Коксаки-инфекции разнообразны. Вирусы Коксаки А обладают миотропностью, а к симптомам, вызываемых ими инфекций, относятся лихорадка, менингеальные явления, «герпетические ангины», перикардиты.

Вирус Коксаки В в силу своей нейротропности вызывает энцефаломиелиты, менингиты, полиомиелитоподобные заболевания; обладая кардиотропизмом, вызывает миокардиты с развитием некроза и аневризмы. Эти вирусы также могут вызывать ОКВИ и ОРВИ у детей.

Иммунитет напряжённый вариант специфический. Специфической профилактики нет.

Вирусы ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphan) антигенно отличны от вирусов полиомиелита и Коксаки. Различают 31 серовар этих вирусов. Большинство из них обладают гемагглютинирующей активностью, непатогенны для белых мышей, а в культуре тканей дают выраженное цитопатическое действие.

Они вызывают, в основном, кишечные инфекции у детей, а также полиомиелитоподобные заболевания.

Принципы микробиологической диагностики инфекций Коксаки и ЕСНО те же, что и при полиомиелите.

Специфическая профилактика не разработана.

2. Рабдовирусы (возбудитель бешенства)

Семейство *Rabdoviridae* характеризуется широким кругом хозяев среди позвоночных и беспозвоночных животных, простейших и растений, но только 2 представителя этого семейства патогенны для человека: вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита. Но если везикулярный стоматит не представляет серьёзной опасности для больного, то бешенство по-прежнему остаётся одной из самых тяжёлых болезней.

Вирус бешенства является типичным представителем семейства рабдовирусов. Нуклеокапсид содержит одну «минус нить» нефрагментированной РНК и геномные белки, в том числе и РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Нуклеокапсид с симметрией спирального типа покрыт сверху липидсодержащей суперкапсидной оболочкой, что делает вирус чувствительным к эфиру. Шиповидные выросты из гликопротеидов на суперкапсидной оболочке выполняют функцию гемагглютининов и вариант-специфических антигенов, выявляемых в РТГА. Вирион имеет пулевидную форму.

Вирус может размножаться в организме лабораторных животных, в культуре почек новорожденных хомячков или диплоидных клеток человека. Бешенство - это зооантропонозное заболевание. На территории нашей страны источником этой инфекции являются собаки, лисы, шакалы, кошки, рыси. Человеку заболевание передается с укусом животного, поскольку вирус активно выделяется со слюной. Возможно заражение при разделке туш больных животных и ранении кожных покровов. Входные ворота инфекции-рана, где вирус остаётся несколько дней. Инкубационный период заболевания зависит от места локализации укуса и связан со временем достижения вирусом клеток ЦНС. При укусе в особо опасную зону (лицо, шею, голову) инкубационный период составляет 10-14 дней, а при укусах в конечности может достигать 1,5 месяцев.

Первичная репродукция вируса может происходить в клетках мышечных тканей. Вирус достигает нервных окончаний, а затем перенервально и по осевым волокнам попадает в ЦНС и поражает нейроны спинного и головного мозга. В клетках Аммониева рога, продолговатого мозга, клетках Пуркинье мозжечка образуются вирусные цитоплазматические включения (тельца Бабеша-Негри).

Поражение клеток ЦНС ведёт к глубокому нарушению её функций, а также дискоординации функций других органов и систем, и гибели больных при явлениях дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Иммунотерапия и иммунопрофилактика

Для спасения инфицированного вводят подкожно в переднюю стенку живота антирабическую вакцину, содержащую ослабленный вирус (вакцину вводят в 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 28-е сутки). Вместе с кровью вирус вакцины быстро достигает чувствительных клеток головного мозга, где фиксируется на специфических рецепторах не вызывая инфекции. Когда инфекционный вирус достигает чувствительных клеток, их рецепторы оказываются блокированными вакцинным вирусом, что предотвращает развитие инфекции. Это одно из проявлений интерференции вирусов. Вакцина также

стимулирует выработку клеточного и гуморального иммунитета и синтез интерферона.

Своевременное введение вакцины – единственное средство специфической профилактики бешенства. Первую живую вакцину против бешенства создал Луи Пастер (1885г), когда сам возбудитель ещё не был открыт. используя многочисленные пассажи вирусосодержащего материала через мозг кроликов, Луи Пастер получил вакцинный штамм, утративший вирулентность для собак и человека, с сокращенным до 5 дней инкубационным периодом.

В настоящее время для активной иммунопрофилактики используются и убитые вакцины типа «Ферми» или «Рабивак». Вакцинация проводится строго по показаниям только укушенным лицам. Дозы и курс зависят от места укусов, их тяжести, состояния пациента и животного. При тяжёлых укусах наряду с вакциной местно в область раны вводят и антирабический гамма-глобулин, действующий только на внеклеточные формы вируса и используемый как средство экстренной пассивной иммунопрофилактики для создания местного иммунитета.

Микробиологическая диагностика: используют иммунологические методы (РИФ) для обнаружения вирусного антигена в слюне или в посмертном материале; ставят биопробу на белых мышах; при микроскопическом изучении гистологических срезов выявляют в клетках Аммониева рога и в слюнных железах включения Бабеша- Негри.

3. Флавивирусы

Возбудители природно-очаговых инфекций включены в род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*.

Представлены сферическими вирионами диаметром 35-50нм. Геном образует однонитевая молекула РНК, заключенная в капсид с кубическим типом симметрии. Снаружи капсид покрыт суперкапсидной оболочкой, содержащей гликопротеиновые шипы длиной до 10нм. Репродукция

флавивирусов происходит в цитоплазме. После созревания дочернии популяции отпочковываются от клеточной или внутриклеточной мембран, служащих местом сборки вирионов. Поражения у человека проходят по типу системных (вирусы Денге, Вессельброн) и гемморагических лихорадок (жёлтая лихорадка), энцефалитов (вирусы энцефалитов Сент-Луи, долины Мюррей, повассан, Росио, клещевого и японского энцефалитов) и смешанных поражений, протекающих с развитием лихорадки и энцефалита (лихорадка западного Нила).

Эпидемиология

Флавивирусы циркулируют в регионах с теплым и умеренным климатом. Для значительной части инфекций, особенно в умеренном климате, характерна сезонность, обусловленная активностью переносчиков. Природным резервуаром и основными хозяевами являются клещи и комары, передающие возбудителей трансвариально(своему потомству). Важную роль в поддержании циркуляции вирусов в эндемичных очагах играют позвоночные, у которых развивается длительная вирусемия, обеспечивающая заражение большого количества переносчиков. В циркуляцию возбудителя человек включается случайно и является тупиковым хозяином, так как человек не способен заразить большое количество переносчиков.

Японский энцефалит

Возбудителя японского энцефалита выделил японский вирусолог М. Хаяши (1924г.). На территории СССР вирус обнаружили А.К. Шубладзе, А.А. Смородинцев, В.Д. Неустроев (1940-1941гг.). заболевание распространено в Японии, Китае, Индии, на юге Приморья, на Филиппинах и тайване. Резервуар возбудителя – различные животные (птицы, грызуны, крупный рогатый скот, лошади, свиньи). Переносчики-комары рода *Culex*.

Человек – тупиковый хозяин. Пик заболеваемости приходится на июнь-август. Клиническое проявление заболевания переменное: от бессимптомной инфекции до тяжёлого менингоэнцефалита с характерными

общемозговыми симптомами и очаговыми симптомами (спастические гемипарезы, эпилептические припадки, реже – мозжечковые расстройства).

Клещевые энцефалиты

Клещевой энцефалит-острая вирусная инфекция с преимущественным поражением ЦНС. В зависимости от географического положения очага и сезонности заболевание также известно как *тайжский энцефалит, русский дальневосточный энцефалит и др.*

Возбудитель выделили Л.А. Зильбер, Е.Н. Левкович, М.П. Чумаков и др. (1937г.). резервуар и переносчик вируса-клещи *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*. Дополнительный резервуар –различные животные и птицы. У последних развивается бессимптомная инфекция с вирусемией. Заражение человека происходит после укусов инфицированных клещей или употребления в пищу сырого молока коз и коров, болеющих клещевым энцефалитом. Продолжительность инкубационного периода варьирует от 1 суток до месяца. Острые формы разделяют на лихорадочные, менингеальные, менингоэнцефалитические, полиомиелитические и полиорадикулоневрические. Для них характерны явления общей интоксикации, общемозговые, менингеальные и очаговые неврологические симптомы.

Хронические поражения-синдром хронического полиомиелита, синдром бокового амиотрофического склероза и эпилепсия кожевниковского типа.

Микробиологическая диагностика

Для диагностики используют вирусологические, биологические и серологические методы. Материал для исследований-кровь, спинно-мозговая жидкость, моча, секционный материал.

Выделение возбудителя проводят заражением куриных эмбрионов или культур клеток. Наиболее универсальный способ-внутриголовное

заражение 1-3 дневных мышат-сосунков, у которых развивается энцефалит с летальным исходом.

Вирусспецифические антитела определяют в парных сыворотках с помощью РСК, РТГА, РПГА, РН и др.

4. Прионовые инфекции

Особую группу медленных инфекций составляют поражения ЦНС, проявляющиеся вакуолизацией серого вещества, так называемым губкообразным перерождением нервной ткани. Ему предшествует развитие первично дегенеративных процессов при полном отсутствии воспалительных реакций. Своеобразие патоморфологической картины обусловило первичное название заболеваний-**трансмиссивные спонгиозформные энцефалопатии**. Было установлено, что их возбудители проходят через бактериальные фильтры, не размножаются на искусственных питательных средах, воспроизводят феномен интерференции, что дало основание отнести их к вирусам. Однако американский учёный вирусолог Гайдушек установил, что эти «вирусы» обладают необычными свойствами, так как они оказались устойчивы к действию многих вируцидных факторов, а материалом, полученным от погибших животных и людей, невозможно заразить клеточные культуры.

В начале 80-х годов американский биохимик Прузинер установил, что возбудителем скрепи (спонгиозформной энцефалопатии овец и коз) выступает не аномальный вирус, а безнуклеиновый низкомолекулярный белок, названный им инфекционным прионовым белком или прионом. Дальнейшие исследования позволили установить, что прионы вызывают все известные спонгиозформные энцефалопатии. В настоящее время эти заболевания обозначают термином «прионовые инвекции».

Патогенез прионовых инфекций

Патогенез поражений обусловлен способностью инфекционного прионового белка Pr P^{sc} (от англ. scrapie, скрепи, являющейся самой

распространенной прионовой болезнью) вызывать мутацию гена, кодирующего синтез нормального нейронального прионного белка Pr P^c (от англ. cell, клетка), в результате чего синтезируется инфекционный прионовый белок Pr P^{sc}, отличающийся нарушенной пространственной структурой молекулы. Молекула Pr P^{sc} соединяется с молекулой Pr P^c с образованием димерного продукта, трансформирующегося в две молекулы Pr P^{sc}. в следующем цикле две молекулы Pr P^c соединяются с двумя молекулами Pr P^{sc}, давая начало 4 молекулам прионного белка (Pr P^{sc}), что обеспечивает экспоненциальное образование молекул прионного белка (Pr P^{sc}). Таким образом образование инфекционных прионовых белков происходит не за счёт репродукции молекул прионовых белков, попавших в организм, а за счёт синтеза новых молекул, индуцируемых мутировавшим белком Pr P^{sc}.

Физиологическое значение белка Pr P^c связывают с реализацией функций синапсов, сохранением клеток Пуркинью, регуляцией внутриклеточного содержания Ca²⁺ в нейронах, поддержанием трофики некоторых их популяций и сохранением резистентности нейронов и астроцитов к повреждающим факторам. Белок Pr P^c коротко живущий (период полураспада 5-6 часов). В противоположность этому инфекционный прионовый белок Pr P^{sc} накапливается в цитоплазматических везикулах, что приводит к последующему нарушению функций синапсов и развитию глубоких неврологических дефектов. Позднее прионовый белок высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается и откладывается в амилоидных бляшках.

У человека прионы вызывают: куру, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстмана-Штрауселера-Шайнкера и фатальную семейную бессонницу. Их характерной особенностью является полное отсутствие иммунных реакций к инфекционным прионовым белкам, что связано с их внутриклеточной локализацией и структурным сходством с нейрональными белками. При гистологических исследованиях в тканях мозга выявляют

выраженную губчатую дегенерацию, генерализованную гипертрофию астроцитов и амилоидные бляшки, состоящие из прионового белка.

Изучение условий возникновения прионовых болезней выявило уникальные особенности их эпидемиологии, отличающие их от инфекционных заболеваний. Они могут формироваться как инфекционные, спорадические и наследственные поражения. В последнем случае предполагают наличие генетической предрасположенности к образованию прионовых инфекционных белков.

Куру- инфекционная прионовая болезнь, эндемичная для горных регионов Новой Гвинеи. Заболевание зарегистрировано среди папуасов, практиковавших ритуальные каннибальные обряды (употребление в пищу мозга умерших). Заболевание проявляется расстройствами функций мозжечка-нарушениями походки, координации движений, артикуляции, а также тремором (папуасское kuru, дрожать, трясти). Болезнь длится 9-24 месяца и заканчивается смертью.

Лабораторная диагностика основана на внутримозговом заражении мышат-сосунков или хомяков, вслед за чем развивается специфическая клиническая картина.

Борьба с каннибализмом привела к практически полной ликвидации этой болезни.

Болезнь Кройтцфельдта-Якоба-форма спонгиозной энцефалопатии, характеризующаяся слабоумием, миоклониями, атаксией и другими неврологическими проявлениями (быстро приводит к коме и смерти). продолжительность инкубационного периода варьирует от 18 месяцев до 20 лет. Первоначально развиваются гиперестезия, нарушение зрения и боли в конечностях, затем присоединяется слабоумие, миоклония, атаксия, паркинсонизм и др. пациент погибает через 7-24 месяца.

Болезнь зарегистрирована во многих странах Нового и Старого Света. Средний возраст больных 50-60 лет. Заболевание может протекать по типу спорадических, наследственных или инфекционных поражений.

Спорадические и наследственные случаи заболевания возникают при мутациях гена PRNP, кодирующего синтез прионового белка Pr P^c в организме (локализован в 20 хромосоме).

Передача инфекционного прионового белка Pr P^{sc} происходит при употреблении в пищу недостаточно хорошо термически обработанного мяса и мозга больных коров, коз, овец, а также при употреблении сырых морских моллюсков.

Лабораторная диагностика основана на внутримозговом заражении мышат – сосунков и хомяков.

Синдром Герстмана-Штрауселера-Шайнкера – наследственная прионовая болезнь, носящая семейный характер. Инкубационный период варьирует от 5 до 30 лет. Типичны постепенная утрата рефлексов с нижних конечностей, нарушение глотания, мышечная гипотония, дизартрия и слабоумие. Заболевание медленно прогрессирует в течение 4-5 лет и заканчивается смертью больного.

Фатальная семейная бессонница-наследственная прионовая болезнь, описанная в 1986 году как аутосомно-доминантная патология и зарегистрирована у лиц в возрасте от 25 до 70 лет. Первое проявление- прогрессирующее нарушение сна, сопровождающееся повышенной утомляемостью и не поддающееся лечению. К ним присоединяются артериальная гипертензия, тахикардия, запоры, импотенция. Позднее присоединяются двигательные расстройства (атаксия, дизартрия, судороги и др.) и нарушения ритмов сердца. Смерть больного наступает в результате прогрессирующей лёгочно-сердечной недостаточности.

Лекция № 9

Тема: «Возбудители кишечных вирусных инфекций и вирусных гепатитов»

Вопросы:

1. Энтеровирусы
2. Возбудители вирусных гепатитов
 - 2.1 Возбудители энтеральных гепатитов
 - 2.2 Возбудители парентеральных гепатитов

Острые кишечные вирусные заболевания по частоте занимают второе место в инфекционной патологии человека после ОРВИ. Основные причины широкого распространения острых кишечных вирусных заболеваний – низкий уровень личной гигиены населения и плохие санитарно-гигиенические условия жизни, большое число возбудителей и отсутствие средств иммунопрофилактики.

1. Энтеровирусы

Род *Enterovirus* относят к семейству *Picornaviridae*, включающему мелкие РНК-геномные вирусы, что отражено в его названии (от итальянского *piccolo*-маленький). Вирионы имеют диаметр 22-30 нм. Геном образует несегментированную молекулу РНК, связанная с белком VPg. Нуклеокапсид организован по кубическому типу симметрии. Суперкапсид отсутствует. К энтеровирусам относят полиовирусы, вирусы группы Коксаки А и Коксаки В, ЕСНО, а также несколько неклассифицированных вирусов человека. Все вирусы кислотоустойчивы, что позволяет им выживать в кислой среде желудка, а отсутствие суперкапсида делает их резистентными к действию желчных кислот.

Род **Ротавирусы**- патогенные для человека виды вызывают острый энтерит у новорожденных и детей раннего возраста. Возбудитель впервые выделил Р. Бишоп (1973г). вирионы ротавирусов имеют сферическую форму диаметром 65-75 нм. Геном образован молекулой РНК, разделённой

на 11 сегментов. Геномная РНК и РНК-полимераза образуют сердцевину вириона.

Эпидемиология: ротавирусные инфекции регистрируют повсеместно. Они вызывают около 25% всех гастроэнтеритов у детей до года, до 60%- в возрасте 1-3 лет и до 40% у детей 4-6 лет, в более старшем возрасте заболевания регистрируют значительно реже. Резервуар инфекции- больной человек, передача инфекции происходит фекально-оральным путем.

Патогенез и клинические проявления

Ротавирусы размножаются в эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, вызывая массовую гибель клеток. Клинически заболевание проявляется рвотой и выраженным диарейным синдромом. инкубационный период-24-96 часов. Прогноз-благоприятный.

Микробиологическая диагностика.

Основу диагностики составляют вирусологические и серологические методы исследований. Ротавирусы обнаруживают в испражнениях с помощью электронной и иммунной электронной микроскопии. Для экспресс диагностики используют ИФА, РНК-зонды, РПГА с антительным диагностикумом.

Кишечные коронавирусы.

Помимо ОРВИ, вирусы рода Coronavirus вызывают и кишечные инфекции. Патогенез и клинические проявления заболеваний, вызванных коронавирусами обусловлены цитопатическим действием на эпителий слизистой оболочки кишечника. Инкубационный период не превышает 2-5 суток. Кишечные поражения протекают по типу острых гастроэнтеритов, наиболее часто регистрируемых в детских учреждениях и больницах. Через 5-7 суток наступает спонтанное выздоровление.

Основу диагностики составляет выявление вирусспецифических антител с помощью РН, РТГА. Выделение возбудителя обычно не проводят.

2. Возбудители вирусных гепатитов

Вирусные гепатиты относятся к категории наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которые по своей медицинской значимости и размеру социально-экономического ущерба занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии России и других стран. Эти системные инфекционные заболевания характеризуются преимущественным поражением клеток печени и развивающимся острым воспалением, в результате чего нарушается функция этого жизненно важного органа. Независимо от типа вируса, вызвавшего гепатит, в печени обнаруживаются идентичные гистологические изменения.

Вирусные гепатиты полиэтиологичны. Поражение печени могут вызывать различные вирусы. Для одних (цитомегаловирус, вирусы герпеса, краснухи и ветряной оспы) печень не является обязательным органом-мишенью, поражение которого идёт наряду с другими органами, для других вирусов-обязательный и основной. В настоящее время известно 7 видов вирусных гепатитов, которые принято обозначать как вирус гепатитов А, В, С, D, Е, F и G. В зависимости от основных путей заражения выделяют энтеральные (А и Е) и парентеральные (В, С, D) вирусные гепатиты.

2.1 Возбудители энтеральных гепатитов.

Гепатит А (эпидемический гепатит, болезнь Боткина). Его возбудитель-вирус гепатита А, обозначаемый как (HAV *Hepatitis A virus*),-по своим биологическим характеристикам относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. Это РНК-содержащий вирус, представленный «плюс нитью». Диаметр нуклеокапсида 27-28нм, тип симметрии-кубический. Вирус гепатита А имеет один видоспецифический антиген белковой природы, связанный с 4 капсидными белками. Суперкапсидной оболочки не имеет, отличается высокой термостабильностью (до 60°C), гепатотропизмом, медленным и нецитолитическим циклом репродукции. Не размножается в куриных эмбрионах и в организме лабораторных животных, плохо размножается в культуре тканей.

Источник инфекции-больные люди, в основном, с бессимптомной формой инфекции. Вирус выделяется с фекалиями больных в течение последней недели инкубационного периода и в преджелтушный период. В это время больные наиболее опасны для окружающих.

Вирус обладает высокой инфекционностью и распространён повсеместно, но особенно велик риск заражения в странах с жарким климатом, с дефицитом воды, плохой системой канализации и водоснабжения, неудовлетворительным состоянием окружающей среды и низким уровнем гигиены населения отмечается сезонность заболевания с пиком, приходящимся на август-сентябрь.

Наиболее крупная из когда-либо зарегистрированных вспышек гепатита А-около 300 тысяч заболевших-имела место в 1988 году в Шанхае и была связана с употреблением сырых моллюсков.

В организм человека вирусы гепатита А попадают через рот с водой и пищей, не подвергающейся термической обработке (молоко, соки, салаты и т.д.). Первичная репродукция происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки носоглотки, тонкого кишечника и регионарных лимфатических узлов. Далее вирус проникает в кровь, где обнаруживается в конце инкубационного периода и в первые дни заболевания. Через портальную вену вирус попадает в печень, где в цитоплазме гепатоцитов происходит его вторичная репродукция. Поражение гепатоцитов связано не с прямым цитопатическим действием вируса, а иммунопатологическими механизмами. Оно приводит к развитию желтухи, сопровождается повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови. Через билиарный тракт возбудитель с желчью вновь поступает в кишечник и выделяется с фекалиями во внешнюю среду. Высокая концентрация вируса в фекалиях отмечается в конце инкубационного периода и в первые дни заболевания.

Инкубационный период гепатита А длится от 2 до 6 недель. Продромальный период (4-5 дней) с катаральными явлениями, слабостью, адинамией, болями в мышцах напоминает гриппоподобное заболевание.

Болезнь начинается остро с подъёма температуры, через 3-5 дней температура снижается и развиваются симптомы, характерные для желудочно-кишечного заболевания, к ним присоединяются признаки поражения печени (моча становится тёмной, кал обесцвечивается, появляется желтушное окрашивание склер, слизистых оболочек и кожных покровов). Возможно развитие и безжелтушных форм, обычно у детей до 5 лет. Такие больные наиболее опасны в эпидемическом плане. Прогноз при гепатите А, как правило, благоприятный, переходов в хроническую форму не бывает.

После перенесённого гепатита А формируется пожизненный иммунитет, связанный с иммуноглобулинами класса G. В период болезни с момента появления клинических симптомов в сыворотке больных первыми появляются Ig M и сохраняются в течение 4-6 месяцев, после чего их сменяют Ig G. Таким образом, обнаружение Ig M – надёжный диагностический признак острой или свежеперенесённой инфекции.

Путь заражения-фекально-оральный.

Микробиологическая диагностика- используются иммунологические методы. Материалом для исследования являются каловые массы, а также кровь больных. Вирус и его антиген можно обнаружить в конце инкубационного, в продромальный и в начале желтушного периода.

Серологическая диагностика гепатита А основана на определении нарастания титра антител классов Ig G и Ig M в парных сыворотках больного. Для целей серодиагностики используют ИФА.

Специфическая профилактика проводится с помощью убитой вакцины Навгix. Вакцинация проводится по эпидпоказаниям в группах риска.

Гепатит Е

Возбудитель гепатита Е, обозначаемый как HEV (*Hepatitis E virus*), относится к семейству *Caliciviridae*, роду *Hepevirus*. Он также представляет

собой РНК-содержащий вирус, не имеющий суперкапсидной оболочки. Диаметр нуклеокапсида 32-34нм.

Заражение вирусом гепатита Е происходит через рот, в основном через воду. По сравнению с гепатитом А инфицирующая доза должна быть выше.

Инкубационный период гепатита Е составляет -40 дней. Клинически он похож на гепатит А, но обычно протекает легче. Перехода в хроническую форму не дает. Особенностью гепатита Е является частое развитие холестаза и высокая (до 20%) смертность среди беременных женщин во второй половине беременности.

Гепатиту Е свойственны эпидемические вспышки, охватывающие десятки тысяч человек. Специфика эпидемий гепатита Е характеризуется взрывоопасным развитием, низкой семейной заболеваемостью, увеличением заболеваемости в июле с пиком в октябре, преимущественной заболеваемостью лиц 15-40 лет, неравномерным территориальным распределением. эндемичные территории расположены в районах с развитым хлопководством, с выраженным дефицитом питьевой воды, отсутствием централизованной канализации и водоснабжения.

Микробиологическая диагностика проводится с помощью серологических методов исследования (ИФА) по определению антител к антигену вируса Е в разведениях парных сывороток больного.

Для специфической профилактики среди беременных женщин используется специфический иммуноглобулин.

2.2 Возбудители парентеральных гепатитов.

Гепатит В (сывороточный гепатит).

Возбудитель-вирус гепатита В, обозначаемый как HBV (*Hepatitis B virus*) относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*.

Нуклеиновая кислота этого ДНК содержащего вируса представлена кольцевой двунитевой молекулой ДНК, причём одна нить разомкнута, дефектна. Длина её не постоянна и может составлять от 15 до 60% длинной

цепи. Кольцевая молекула может принимать линейную форму. Геном связан с ферментами: протеинкиназой, ДНК-зависимой ДНК-полимеразой, которая достраивает короткую цепь до полной длины при попадании вируса в клетку, и обратной транскриптазой, которая обнаруживается в инфицированных HBV клетках печени при раковом перерождении.

Вирион имеет диаметр 42-52нм. А его нуклеокапсид-27нм. Тип симметрии нуклеокапсида- кубический.

Вирус гепатита В имеет суперкапсидную оболочку, представленную липидами и полипептидами. Белки суперкапсидной оболочки могут отличаться по антигенной специфичности, а полипептид, содержащийся в этой оболочке, обладает группоспецифичностью.

Из всех вирусов гепатита человека этот вирус имеет наиболее сложное антигенное строение:

-поверхностный HBs-антиген суперкапсидной оболочки- основной антигенный маркер возбудителя гепатита В (ранее называли «австралийским» антигеном). Он состоит из двух полипептидных субъединиц. Первая ответственна за адсорбцию вируса на клетке и способна связываться с полиальбуминами сыворотки больного, что приводит к появлению в оболочке вируса таких же белков, как у человека. Это обуславливает возникновение аутоиммунных конфликтов и переход инфекции в хроническую форму. Вторая фракция HBs-антигена является сильным иммуногеном и используется для создания генно-инженерных вакцин. HBs-антиген обнаруживается в крови больных и носителей;

-глубокий HBc- антиген связан с белками капсидной оболочки вируса и обычно в кровь не поступает;

-HBe-антиген - особый антиген вируса, который отщепляется при прохождении через мембрану гепатоцитов. Обнаружение этого антигена в крови свидетельствует об активном размножении вируса. Ассоциирован с ДНК-полимеразой вируса;

-HBx- антиген малоизучен, но есть основание полагать, что он связан с онкогенным действием вируса гепатита В и развитием первичной гепатоклеточной карциномы.

Вирус гепатита В не размножается в культурах тканей, в куриных эмбрионах, в организме лабораторных животных. Он патогенен для человека и высших приматов.

Источник инфекции-больной и вирусоноситель.

Эпидемиология гепатита В характеризуется отсутствием сезонности заболевания, высокой частотой вирусоносительства как основного резервуара вируса в природе, наличием группы лиц с высоким риском заболеваемости (медперсонал, наркоманы, лица, подвергающиеся гемотрансфузиям, оперативным вмешательствам).

Пути передачи: парентеральный (переливание крови, с медицинскими инструментами), половой, внутриутробный (от матери- ребенку). может выделяться с биологическими материалами: слюной (при поцелуях), потом, слезами, грудным молоком.

Инкубационный период - от 3 до 6 месяцев.

Гепатит В протекает более тяжело, чем гепатит А. У 10% больных он переходит в хронические формы. На фоне хронических форм возможно последующее развитие цирроза и первичного рака печени (карциномы).

Микробиологическая диагностика основана на выявлении специфических антигенов и антител в крови обследуемого больного с помощью ИФА.

Специфическая профилактика проводится генно-инженерной вакциной Энджерикс В, иммунитет сохраняется 3-5 лет.

Гепатит D

Возбудителем гепатита D является дельта-вирус (*Hepatitis delta virus*), который в настоящее время не классифицирован. Этот вирус рассматривается как сателлит вируса гепатита В. Он представляет собой

дефектный РНК-вирус размером 35-37нм. Вирион имеет однонитевую РНК, покрытую внешней оболочкой. Антигены вируса-это внутренние белки оболочки (D-антиген) и HBs-антиген вируса гепатита В, который также содержится в оболочке вируса. Этот вирус не способен к самостоятельной репликации в организме хозяина, так как синтез белков внешней оболочки обеспечивает вирус гепатита В. Таким образом гепатит D развивается только при одновременном инфицировании вирусом гепатита В и дельта-вирусом и может протекать в виде суперинфекции или коинфекции.

Вирус гепатита В как высокопатогенный гепатотропный агент обладает прямым цитопатическим действием на клетки печени. Присоединение дельта-инфекции у больных гепатитом В ведёт к развитию тяжёлых форм патологического процесса и переходу острого гепатита в хронический.

Передаётся вирус гепатита D парентеральным путём.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении антител к D антигену дельта-вируса в сыворотке крови больного с помощью ИФА. Используют метод ПЦР-диагностики.

Средства специфической профилактики не разработаны.

Гепатит С

Возбудителем гепатита С является вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepavirus*. Его вирион сферической формы, диаметром 35-65нм, содержит однонитевую «плюс» нить РНК, геномные ферменты, участвующие в репликации вируса, и суперкапсидную оболочку..

Гепатит С распространен повсеместно. Основной путь заражения- парентеральный. для заражения необходима большая инфицирующая доза, чем при гепатите В.

Инкубационный период от двух до двадцати шести недель.

Для гепатита С характерны высокая частота безжелтушных форм(до 75%) и более легкое течение, чем для гепатита В. Но в 20-50% случаев заболевание переходит в хроническое с последующим развитием цирроза печени и первичной гепатокарциномы.

Основные методы **микробиологической** диагностики-
иммуноиндикация и серодиагностика (ИФА).

Специфическая профилактика гепатита С-не разработана.

По данным 2014г. в мире гепатитом С болеют более 150млн человек, ежегодно умирает от этого заболевания (цирроз печени, гепатокарцинома) несколько десятков тысяч человек.

Для лечения этого заболевания используют иммуномодуляторы (интерферон и др.). курс лечения занимает более 6 месяцев.

В апреле 2014 года американские учёные сообщили о получении нового очень эффективного препарата для лечения гепатита С.таблетки принимают по 1шт в день в течение 3 месяцев. Выздоровливают более 90% больных в разной стадии этой болезни. Стоимость одной таблетки составляет до 800 долларов, стоимость всего курса лечения до 150 тысяч долларов. снижать стоимость препарата фирма производитель пока не планирует, поскольку необходимо возместить затраты на разработку этого препарата (1млн долларов).

Лекция №10

Тема: «Вирусы, поражающие кожу, слизистые оболочки, лимфоидную и железистую ткани».

Вопросы:

1. Герпес вирусы.
2. Вирус оспы человека.

1. Герпес вирусы

Вирусы семейства *Herpesviridae* занимают важное место в инфекционной патологии человека. Их вирусы размером от 140нм до 210нм, имеют сферическую форму. Геном представлен двунитевой линейной ДНК, которая состоит из двух ковалентно связанных фрагментов разной длины, содержащих разные нуклеотидные последовательности, с повторами на концах. В геноме вирусов 80 генов, которые кодируют вирусные белки.

Нуклеокапсид с кубическим типом симметрии окружён суперкапсидной оболочкой, содержащей липиды. Среди белков суперкапсидной оболочки есть гемагглютинины.

Вирусы размножаются в различных культурах тканей, образуя ядерные включения и в куриных эмбрионах.

Патогенез герпес-вирусных инфекций. Вирусы герпеса, характеризующиеся полиорганным тропизмом, могут вызывать не только острые, клинически выраженные формы, но и бессимптомные, латентные формы инфекции. Последние обусловлены способностью герпес-вирусов к длительной персистенции в организме. Эти вирусы обладают иммуносупрессорным действием, подавляя как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы в организме.

По биологическим особенностям различают α , β , и γ - герпес вирусы.

α- герпес-вирусы

К ним относят вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также вирус ветряной оспы или вирус герпес зостер.

Вирусы простого герпеса 1-го типа вызывают стоматиты, кератоконъюнктивиты, экземы, менингоэнцефалиты для которых характерен контактно-бытовой путь передачи. После первичной острой инфекции (чаще всего везикулярного стоматита у детей) длительно сохраняются (персистируют) в ганглиях спинного мозга. При снижении уровня иммунной защиты инфекция проявляется чаще всего как **herpes labialis**. Возможна генерализация инфекции с попаданием вирусов по лимфатическим сосудам в кровь.

Вирусы простого герпеса 2-го типа, передаваемые половым путем, вызывают генитальный герпес и герпес новорожденных, инфицирование которых происходит при родах от больных матерей. Не исключают онкогенное действие этих вирусов. У женщин, страдающих раком шейки матки, с большой частотой обнаруживаются высокие титры антител к вирусу герпеса 2-го типа.

Вирус герпес зостер вызывает у детей острую воздушно-капельную инфекцию-**ветряную оспу**. При этом заболевании развивается вирусемия, и вирус попадает в эпителий кожи, слизистых. На теле (туловище, лицо) появляется характерная сыпь. При мацерации пузырьков вирус легко передаётся окружающим аэрозольным и реже контактным путём. При заболевании женщин в первые 3 месяца беременности существует риск возникновения у ребёнка врождённых дефектов (тератогенное действие). После переболевания ветряной оспой в детском возрасте вирус может сохраняться в течение нескольких лет в клетках ганглиев задних корешков спинного мозга. Заболевание высоко контагиозно, но не представляет большой опасности для больного ребенка. У взрослых инфекция протекает чаще с клиникой опоясывающего лишая и характеризуется везикулярной

сыпью по ходу нервов (интеркостальных, тройничного и др.). вирусы длительно персистируют в ганглиях, что обуславливает хроническое рецидивирующее течение заболевания.

У людей, перенёсших в детском возрасте ветряную оспу, формируется пожизненный иммунитет. В сыворотке крови циркулируют вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела. Однако они не могут предотвратить рецидивы болезни, поскольку очаг персистирующей инфекции сохраняется в ганглиях спинного мозга. Вместе с тем отмечается увеличение Т-супрессоров, которые, возможно, являются причиной вторичного иммунодефицита.

(Жидкость Кастеляни используется для прижигания розеол (высыпаний) и для пометки высыпаний с целью определения новых высыпаний (активность процесса)).

Методы микробиологической диагностики.

Исследуемым материалом служит содержимое герпетических везикул. При вирусоскопическом исследовании в этом материале обнаруживают гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Этот же материал используют для заражения культур тканей, куриных эмбрионов при вирусологическом исследовании.

В содержимом герпетических везикул выявляют антигены вирусов герпеса методом РСК и ИФА. С помощью этих же реакций в ходе серологического исследования обнаруживают антитела в парных сыворотках больного.

Для активной иммунопрофилактики ветряной оспы в детском возрасте разработана живая вакцина. В очагах инфекции рекомендуется применение иммуноглобулинов, полученных из крови реконвалесцентов. Для лечения опоясывающего лишая используют интерферон.

Бетта-герпес вирусы

К группе бетта-герпес вирусов относят **цитомегаловирусы**. Их ДНК имеет большую молекулярную массу. Они более требовательны к

культурам тканей, размножаясь в которых вызывают слияние клеточных мембран и образование гигантских клеток, что дало название вирусам. Вызываемая этими вирусами инфекция имеет латентное течение, и нередко у больных развивается синдром иммунодефицита. При иммунодефицитах вирус, проникая в кровь, заносится во внутренние органы, костный мозг, ЦНС, и поражает их. Вирус обладает тератогенным действием.

На сегодняшний день цитомегаловирусная инфекция весьма распространена, особенно её латентные формы. Уже у детей первых лет жизни в 20% случаев вирус активно выделяется с мочой и слюной. Активизация инфекции, как правило, происходит уже во взрослом возрасте на фоне иммуносупрессирующей терапии или развития вторичных иммунодефицитов.

Методы микробиологической диагностики.

В диагностике цитомегаловирусной инфекции используют вирусологические, микроскопические и серологические методы, ПЦР-анализ

Специфическая профилактика не разработана.

Гамма-герпес вирусы

К группе гамма-герпес вирусов относят В-лимфотропные вирусы, способные размножаться в лимфоцитах. По строению вирионов эти вирусы подобны альфа-герпес вирусам. Для них характерен особый тип взаимодействия с клеткой-вирусицинирующая трансформация, которая приводит к активной пролиферации поражённых клеток. Эти вирусы обладают онкогенным действием, вызывают злокачественные формы поражения лимфоидной ткани: лимфому Беркета, назофарингиальный рак.

Методы микробиологической диагностики аналогичны описанным.

Специфическая профилактика - не проводится.

2. Вирус оспы человека

Натуральная оспа (*Variola vera*)- особо опасная вирусная инфекция, проявляющаяся интоксикацией, лихорадкой и пустулезно- папулезной сыпью.

Оспа одна из древнейших инфекций человека. В Европу возбудитель проник в 6-ом веке, в Россию был занесён в 15-16 веках, в Америку-в 16 веке. До открытия Дженнером способа вакцинации европейские врачи были бессильны перед заболеванием. В отдельные годы смертность от оспы достигала 1,5млн человек.

В нашей стране оспа ликвидирована к 1937г. однако отдельные заносные случаи заболевания регистрировались до 1960г. в 1967г. ВОЗ разработала план мероприятий. По ликвидации оспы в мире, который был воплощён в жизнь при активном участии нашей страны.

Последний случай заболевания зарегистрирован в 1977 году в Сомали а через несколько лет ВОЗ объявила о ликвидации натуральной оспы.

Возбудитель оспы- самый крупный вирус (220x300нм), имеет кирпичеобразную форму с закругленными углами. В состав вируса входит 30 белков, более 10 из них – ферменты, катализирующие синтез нуклеиновых кислот.

Размеры вирионов позволяют обнаруживать их световой микроскопией в форме телец включения.

К вирусу чувствителен человек и приматы, экспериментальное внутримозговое заражение новорождённых мышат приводит к развитию генерализованной инфекции. Взрослые мыши не чувствительны к вирусу.

Эпидемиология.

Резервуар возбудителя- больной человек. В организм человека вирус проникает воздушно-капельным путем, контактным или через поврежденную кожу. Больной выделяет вирус в течение всего периода высыпаний вплоть до отпадания корочек. Наибольшую опасность больной представляет в первые 8-10 суток периода высыпаний.

Патогенез поражений.

Натуральная оспа-экзогенная моноциклическая инфекция. После размножения в клетках слизистых оболочек дыхательных путей возбудитель проникает в кровь, инфицирует различные ткани и вновь проникает в кровоток. Вторичная вирусемия вызывает появление характерных поражений на коже и слизистых оболочках (*розеола-папула-везикула-пустула*), первоначально папулёзных и трансформирующихся в везикулёзно-пустулёзные. Характерные клинические проявления (головная боль, лихорадка, мышечная боль, поражения ЦНС) обусловлены формированием множественных очагов поражений, сопровождающихся гемморагиями, отёками и некрозом клеток. Вторичная лихорадочная волна обусловлена присоединением бактериальных суперинфекций и резорбцией пирогенных продуктов, образующихся при некрозе тканей.

Микробиологическая диагностика.

Включает микроскопические, вирусологические и серологические методы, ПЦР-анализ. Материал для исследований- содержимое пузырьков, отделяемое пустул. Наиболее эффективный метод диагностики-ПЦР-анализ. Можно проводить световую микроскопию окрашенных мазков для выявления телец Пашена-Гварнери.

Выделение возбудителя проводят заражением РКЭ, где вирус образует белесые бляшки. Также можно использовать культуры фибробластов эмбриона человека или клеток почек обезьян и оценивать цитопатический эффект.

Идентификацию возбудителя проводят с помощью РН, РТГА, РНГА и ПЦР.

Лечение и профилактика.

Средство этиотропной химиотерапии-метисазон.

Для иммунопрофилактики используют живые вакцины. невосприимчивость развивается через 7-10 дней после вакцинации.

Вакцинопрофилактика обеспечивает невосприимчивость к заболеванию в течение 3-5 лет. В связи с декларацией ВОЗ в настоящее время вакцинацию не проводят.

Раздел 4. Возбудители микозов и протозойных заболеваний человека.

Лекция №11

Тема: «Возбудители кандидоза, дерматомикозов и глубоких микозов. Возбудители протозойных инфекций».

Вопросы

1. Возбудители кандидоза.
2. Дерматомикозы.
3. Глубокие микозы.
4. Возбудители протозойных инфекций.

1. Возбудители кандидоза

Кандидоз относится к группе оппортунистических микозов, которые вызывают сапрофитические виды, проникающие из внешней среды либо входящие в состав микробных сообществ организма человека. Патогенность возбудителей очень низкая и они обычно не вызывают поражений у здоровых лиц. Оппортунистические микозы обычны для лиц с различными нарушениями иммунной системы.

Инфекции, вызываемые кандидами и другими дрожжеподобными грибами, обычно развиваются как эндогенные заболевания.

Кандидоз- антропонозный микоз, характеризующийся поражением слизистых оболочек и кожи. Возможны тяжелые висцеральные формы, чаще с вовлечением легких и органов пищеварения.

Возбудители- дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Кандиды не относятся к истинным диморфным грибам, так как в тканях можно выявить как дрожжевые клетки, так и гифы. Переход в мицелиальную фазу можно наблюдать при культивировании при низкой температуре (22-25)⁰ С или при истощении питательной среды. *In vivo* переход дрожжевой фазы в

мицелиальную (плесневую) можно наблюдать при прорастании в ткани организма.

Дрожжевая фаза представлена овальными или круглыми клетками-бластоспорами (4-8мкм) размножающимися многополюсным почкованием. Клеточная стенка содержит 5-7 слоёв. Оптимальная температура для роста составляет 25-28⁰ С.

Мицелиальная фаза представлена цепочками удлинённых клеток с трёхслойной клеточной стенкой, образующими псевдомицелий. На нём беспорядочно располагаются дрожжеподобные бластоспоры.

Поражения у человека вызывают *Candidum albicans* (более 90% поражений), *Candidum tropicalis*, *Candidum krusei* и др. в начале 20 века кандидозы наблюдали сравнительно редко, но заболеваемость значительно возрасла после начала применения для лечения людей антибиотиков и растёт в настоящее время. На сегодняшний день кандиды - наиболее распространённые возбудители оппортунистических микозов.

Candidum albicans – нормальный обитатель полости рта, ЖКТ, влагалища, кожных покровов. Любые нарушения резистентности организма либо изменения нормального микробного биоценоза могут приводить к развитию заболевания. Возможность передачи возбудителя при бытовых контактах не определена, однако первичная колонизация детей кандидами происходит при прохождении через родовые пути матери или при кормлении грудью. Мочеполовой кандидоз (молочница) передаётся половым путём.

Факторы патогенности мало изучены. У кандид выявлены адгезины (обуславливают адгезию на эпителии), олигосахариды клеточной стенки (иммуносупрессоры), фосфолипиды и кислые протеазы. Кроме того, кандиды способны маскировать поверхностные структуры, с которыми взаимодействуют компоненты комплемента и опсонины.

Клинически выделяют кандидоз кожных покровов, ногтевых валиков, слизистых оболочек (молочница), диссеминированный

(висцеральный) кандидоз. Для лечения используют флюкостат, борный глицерин.

Микробиологическая диагностика.

Поверхностный и кожно-слизистый кандидоз выявляют при микроскопии соскобов кожи и слизистых и выделением культуры возбудителя. Диагностику диссеминированных форм часто затрудняет недоступность поражённых органов для биопсии. В случаях, позволяющих получить образцы ткани, обнаруживают дрожжеподобные клетки и гифы.

Кандиды хорошо растут как на простых (среда Сабуро), так и на кровяных и сывороточных питательных средах. Оптимальная температура инкубирования- 30-37°C, pH 6,0-6,8. Колонии *Candidum albicans* беловато-кремового цвета (лат. Candidus-снежно-белый), блестящие, напоминают капли майонеза.

2. Дерматомикозы

При дерматомикозах поражаются эпидермис, собственно кожа и волосяной стержень. Возбудители широко распространены в природе, поэтому дерматомикозы регистрируют повсеместно, но наиболее часто в странах с жарким и влажным климатом.

Инфицирующие агенты-фрагменты гиф и конидий, передающиеся контактным путем. Основным условием для заражения является мацерация кожи, поэтому наиболее часто заражение происходит в банях, бассейнах, душевых.

Вирулентность дерматомикозов низкая. Как факторы вирулентности можно рассматривать кератинолитические протеазы. Патогенез заболевания до конца не изучен.

Дерматофиты поражают только кожу. Во многом это обусловлено фунгицидным действием сыворотки крови и неблагоприятным действием температуры живого организма (37°C).

Клинические проявления.

Поражения кожных покровов (собственно дерматомикозы) характеризуются образованием эритем, мелких папул, трещин (пятки, подошвы) очагов шелушений (перхоть). Поражения волосистой части головы (трихомикозы) нередко проявляются ломкостью волос (стригущий лишай), обусловленной ростом возбудителя в волосяном стержне. Поражения ногтей (онихомикозы) характеризуются их утолщением и расслоением. Обычно нозологические формы дерматомикозов выделяют по их локализации:

Дерматомикоз волосистой части кожи головы.

Основные возбудители - плесневые грибы родов *Trichophyton* и *Microsporum*. Поражение проявляется участками облысения, шелушения, иногда эритемой и пиодермией (источником инфекции часто являются домашние животные).

Дерматомикоз бороды и усов (фавус, парша)- инфекционное поражение волосяных фолликулов. Возбудитель- *Trichophyton schoenleinii*.

Основные клинические проявления - папулы и пустулы на коже лица.

Дерматомикоз тела- эпидермофития, локализованная на различных участках кожи тела.

Возбудитель *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*. Характерны шелушение, пустулезные высыпания, эритема.

Паховый дерматомикоз - эпидермофития локализованная в области наружных половых органов, внутренней поверхностей бедер, промежности. Возбудители- *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* и виды *Candida*.

Эпидермофития стоп- поражения области подошв, кожи межпальцевых промежутков. Характерны пузырьки небольших размеров, трещины, очаги шелушения и эрозии. Возбудители: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* и др.

Эпидермофития ногтей- грибковое поражение ногтей пальцев рук и ног. Возбудители: виды *Trichophyton*.

Микробиологическая диагностика.

Диагностика поверхностных микозов основана на данных микроскопии поражённых тканей и идентификации культур грибов, выделенных из них. Возбудителей микроспории достаточно легко выявляют облучением волос УФ-лампой Вуда (поражённые участки светятся зеленым светом). морфологическая идентификация возбудителей в образцах тканей затруднена и требует выделения чистой культуры. Материалом для исследований служат волосы, фрагменты кожи и ногтей. Образцы микроскопируют в неокрашенных препаратах, обработанных раствором КОН. В кератинизированных тканях грибы образуют только гифы и артроспоры-их наличие позволяет отличить грибковую инфекцию кожи от прочих поражений, например аллергических.

Выделение культур возбудителя осуществляют помещая отдельные волосы или фрагменты кожи на агар Сабуро или картофельный декстрозный агар.

3. Глубокие микозы

Возбудители глубоких микозов - диморфные грибы, обитающие в почве или на разлагающихся органических субстратах и встречающиеся в определенных географических областях. Таким образом, глубокие микозы можно рассматривать как природно-очаговые эндемичные инфекции. Инфицирование человека происходит воздушно-капельным путём. Первичный очаг размножения-лёгкие, однако поражения дыхательных путей обычно протекает легко и проходит спонтанно. Реже возникают диссеминированные формы с вовлечением внутренних органов, поэтому группа заболеваний также известна как системные микозы. Прогноз при диссеминированных формах без лечения тяжёлый и часто фатальный.

Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга) - обычно самоограничивающаяся инфекция дыхательных путей. Реже наблюдают хронизацию и

диссеминирование процесса. Возбудитель- диморфный гриб *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. Гриб обитает в почве. Его рост стимулируют экскременты птиц. природной (сапрофитической) формой выступает мицелиальная фаза гриба, а тканевой (паразитической)-дрожжеподобная фаза.

Основной путь заражения-ингаляция почвенного аэрозоля, заражённого канидиями гриба. Заболевание эндемично для США и стран Латинской Америки, но спорадические случаи зарегистрированы повсеместно, в том числе и в России. Среди них частота случаев диссеминированного поражения составляет-0,1%.

Ингалированные канидии активно поглощаются альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых они трансформируются в мелкие (3-6мкм) дрожжеподобные клетки. Гистоплазмы быстро внедряются в лёгочную ткань, вызывая формирование первичного лёгочного очага. Далее гриб может диссеминировать лимфатические узлы средостения, а оттуда в печень и селезёнку, где образуются инфильтраты и гранулёмы. Последние некротизируются, изъязвляются или петрифицируются.

Продолжительность инкубационного периода 7-14дней.

Первичный (острый) гистоплазмоз лёгких-гриппоподобное заболевание, длящееся несколько недель и имеющее благоприятный исход. У пациентов с иммунодефицитами возможны острый диссеминированный гистоплазмоз (наиболее неблагоприятный) с поражением различных органов.

Микробиологическая диагностика

Основанием для установления диагноза считают выделение и идентификацию возбудителя. Материалом для исследования служит мокрота, кровь, моча, биоптаты внутренних органов и отделяемое язв.

Криптококкоз

Диссеминированный микоз обычно развивается у лиц с выраженным иммунодефицитом.

Возбудитель- дрожжевой гриб *Cryptococcus neoformans*. Возбудитель выделяется повсеместно из фекалий и птичьих гнёзд, в первую очередь - голубей. Возбудитель обитает в почве, загрязнённой птичьим помётом. Сами птицы криптококкозом не болеют. Человек заражается вдыхая возбудитель в составе воздушно-пылевой смеси (на чердаках, где живут голуби). К развитию заболевания предрасполагают тяжёлые нарушения иммунной системы.

Основной фактор патогенности-капсула, защищающая возбудитель от действия фагоцитов и гуморальных защитных факторов.

Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно, либо с незначительными клиническими проявлениями и не требует лечения.

Клинически значимые формы заболевания представлены поражением мозговых оболочек, причём до 80% криптококковых менингитов наблюдается у больных СПИДом.

Микробиологическая диагностика.

Материалом для исследований служит спинно-мозговая жидкость, гнойное отделяемое и биоптаты из пораженных органов. Для выделения культуры гриба материал засевают на микологические питательные среды. Для выявления возбудителя используют микроскопию мазков, окрашенных тушью.

Бластомикоз.

Бластомикоз (болезнь Джилкрайста) – локальный или системный микоз, наиболее часто проявляющийся поражением кожи, лёгких и других внутренних органов. Возбудитель - диморфный гриб *Blastomyces dermatitidis*.

У человека выделяют следующие клинические формы: первичный лёгочный, прогрессирующий лёгочный, первичный кожный и диссеминированный бластомикоз. Эпидемиология заболевания остаётся

мало изученной. Эндемичные регионы находятся в США, Канаде, Латинской Америке, Африке и Азии.

Заражение происходит при ингаляции конидий гриба. В лёгких они трансформируются в дрожжеподобную форму. При этом фагоциты более активно поглощают конидии, но не дрожжеподобные клетки. Последние проникают в подслизистую оболочку бронхиол, вызывая местное воспаление. При прогрессировании заболевания очаг острого воспаления развивается в гранулёму.

Диагностика.

Возбудитель можно обнаружить при микроскопии мокроты, гнойного отделяемого кожных поражений и биоптатов, обработанных раствором КОН, или препаратов, окрашенных по Райту или Романовскому-Гимзе.

Выделение культуры проводят путём посева на питательные среды. При температуре 20-25⁰С на плотных питательных средах *Blastomyces dermatitidis* даёт мицелиальный рост, образуя белые складчатые, либо восковидные макроколонии.

4. Возбудители протозойных инфекций

Малярия- антропонозная протозойная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи. Характеризуется циклическим течением, сменой лихорадочных приступов и межприступных состояний, спленомегалией, анемией.

Введение термина «малярия» приписывают итальянцу Ланцизи (1717г). он связывал малярию с ядовитыми испарениями болот (от исп. Mala agria- дурной, испорченный воздух). В 1880г французский врач Лаверан в Алжире открыл возбудителя малярии человека.

По данным ВОЗ, малярия до настоящего времени остаётся одним из самых распространённых заболеваний на Земном шаре. Примерно 90 стран (из 180) являются эндемичными по малярии. Более 250млн человек ежегодно болеют малярией, из которых 1,5-2,7млн -умирают.

Возбудители малярии – простейшие (*Protozoa*), относящиеся к классу споровиков (*Sporozoa*), семейству *Plasmodiae*, роду *Plasmodium*. У человека паразитируют 4 вида плазмодиев: *Plasmodium vivax*- возбудитель трехдневной малярии, *Plasmodium ovale*- возбудитель малярии овале, *Plasmodium falciparum* - возбудитель тропической малярии, *Plasmodium malariae*- возбудитель четырехдневной малярии.

Развитие возбудителей малярии происходит со сменой хозяев: половой цикл (спорогония) совершается в организме комара, бесполой (шизогония) – в организме человека. Комары рода *Anopheles* (опасный, вредный) заражаются от больного малярией человека или паразитоносителя при кровососании. С кровью в желудок насекомого попадают половые формы плазмодиев-мужские и женские **гаметоциты**. В теле комара происходит их оплодотворение с последующим делением, которое ведёт к образованию **спорозитов** (спорогония), способных заразить человека. Такой комар становится заразным для человека в течение 1-1,5 месяцев.

В организм человека **спорозиты** попадают при укусе инфицированного комара со слюной и быстро проникают в кровь. В результате многократного деления из одного **спорозита** в печени образуются десятки тысяч тканевых **мерозитов**.

Диагностика: микроскопия мазков крови больного, окрашенных по методу Ромонова - Гимза. Серодиагностика - реакция иммунофлюоресценции, пассивной гемагглютинации, ИФА.

Токсоплазмы

Возбудителем токсоплазмоза является единственный вид - *Toxoplasma gondii*. Токсоплазмоз - хроническая, протозойная инфекция, проявляющаяся поражением нервной системы, печени, селезенки, скелетных мышц и миокарда.

Toxoplasma gondii- внутриклеточный паразит длиной 4-7 мкм, напоминает дольку апельсина или вытянутую луковицу (от греч. toxop-

лук+plasma-имеющий форму). Заражение человека происходит алиментарным путем при проникновении **ооцист** или тканевых **цист** (при употреблении сырых или плохо проваренных мясных продуктов, невымытых овощей и фруктов) или трансплацентарно. Заболевание распространено повсеместно, инфицированность населения разных стран составляет 4- 68%.

Первичные и основные хозяева –домашние кошки и другие представители семейства кошачьих. Промежуточные хозяева - человек, многие дикие и домашние животные, птицы.

Жизненный цикл состоит из стадий полового и бесполого размножения. Половым путём токсоплазмы размножаются в организме кошачьих; бесполом путём-как в основных, так и в промежуточных хозяевах. В организме любого теплокровного животного токсоплазмы могут достигать стадии тканевых **псевдоцист**, в которых бесполом путём образуются **цистозоиты**. Первичное заражение кошек происходит при поедании мяса промежуточных хозяев (мышей). Паразиты проникают в клетки кишечника и превращаются в **трофозоиты**, размножающиеся бесполом путём. В клетках слизистой оболочки кишечника происходит половое размножение паразита. Размножившиеся **цистозоиты** разрушают эпителиальные клетки и проникают в подлежащие слои кишечной стенки, где и трансформируются в **гаметоциты**. После слияния разнополюх гаметоцитов образуется **зигота-ооциста**. Из организма основных хозяев ооцисты выделяются с испражнениями. Они хорошо сохраняются в почве, при их заглатывании происходит заражение промежуточных хозяев. Из **ооцист** выходят **спорозоиты**, активно поглощаемые макрофагами, но фагоцитоз носит незавершённый характер, благодаря чему **спорозоиты** диссеминируют по лимфотоку. В цитоплазме макрофагов начинается первый этап **шизогонии** (размножение). На более поздних этапах шизогонии макрофаги погибают, и высвободившиеся паразиты (**тахизоиты**) инвазируют клетки организма.

Диагностика: исследуют кровь, спинно-мозговую жидкость, пунктаты лимфатических узлов, остатки плодных оболочек.

Возможно выделение токсоплазм из биоптатов и биологических жидкостей заражением 7-8 суточных куриных эмбрионов или клеток HeLa.

Наибольшую ценность имеет выделение токсоплазм от животных, заражённых клиническим материалом. Для этого мышам, хомякам или кроликам внутрибрюшинно или интрацеребрально вводят кровь лиц, подозрительных на наличие токсоплазм. После внутрибрюшинного заражения образуется экссудат, содержащий большое количество паразитов.

Список рекомендованной литературы

1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология/ Под ред. Акад. РАМН В.И.Покровского.-М.: ГЭО ТАР-МЕД.2001.-768с.
2. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник/ Л.Б.Борисов, А.М.Смирнова, И.С.Фрейдлин и др.: Под ред. Л.Б.Борисова, А.М.Смирновой.-М.: Медицина, 1994.-528с.
3. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней/ Под ред. академика РАМН профессора Г.Г.Онищенко, чл.-корр. РАМН профессора В.В.Кутырева.-М.: ОАО издательство «Медицина», издательство «Шико», 2009.-472с.
4. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. Изд. 4-е перераб. и доп. М.: «Медицина», 1978.-394с.
5. Борисов Л.Б., Фрейдлин И.С. Краткий справочник микробиологической терминологии.-М.: «Медицина», 1975.-136с.
6. Руководство по инфекционным болезням./ Под ред. В.И.Покровского, К.М.Лобана.-2-е изд., перераб. и доп.-М.: Медицина, 1986.-464с.
7. Актуальные проблемы холеры./ Под ред. Академика РАМН профессора В.И.Покровского, чл.-корр. РАМН, профессора Г.Г.Онищенко.-М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.-384с.
8. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях./ Дроздов С.Г., Гарин Н.С., Джиндаян Л.С. и др.: АМН СССР.-Медицина, 1987.-256с.