

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт
кафедра Санитарно-гигиенических и профилактических дисциплин

Утверждено на заседании кафедры
СГ и ПД
«22» января 2024 г., протокол № 6

Заведующий кафедрой



Т.В. Честнова

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
по проведению практических (семинарских) занятий
по дисциплине (модулю)
«Микробиология»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программа подготовки кадров высшей
квалификации - ординатура

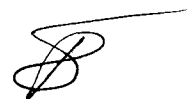
по направлению подготовки (специальности)
31.08.05 - Клиническая лабораторная диагностика

Идентификационный номер образовательной программы: 310805-01-24

Тула 2024 год

Разработчик (и) методических указаний

Честнова Т.В., зав. кафедрой, д.б.н., доцент
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)



(подпись)

Практическое занятие № 1. Возбудители вирусных кишечных инфекций. ВИЧ инфекция.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV - Human Immunodeficiency Virus) вызывает у человека ВИЧ-инфекцию, которая заканчивается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome). ВИЧ-инфекция относится к группе антропонозных вирусных болезней.

В 1981 г. впервые было описано прогрессирующее поражение иммунной системы на фоне саркомы Капоши или пневмоцистной пневмонии у мужчин-гомосексуалистов. Со временем было отмечено широкое распространение этого заболевания. В 1982 году оно получило название Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В 1983 г. из организма больных людей был выделен ранее неизвестный вирус. Возбудитель был выделен одновременно французским вирусологом Л. Монтанье из Института Пастера в Париже и американским ученым Р. Галло из Национального Института рака в США (рисунок 1).



А

Б

Рисунок 1 – А – Люк Антуан Монтанье (Luc Antoine Montagnier, род. в 1932 г.); Б – Роберт Чарльз Галло (Robert Charles Gallo, род. в 1937 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Первоначально выделенный вирус назвали лимфотропным вирусом или вирусом, ассоциированным с лимфоаденопатией. В 1986 году решением Международного Комитета экспертов по таксономии вирусов этот агент получил название *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В бывшем Советском Союзе первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г. у иностранного гражданина.

В 2008 г. Л. Монтанье и его коллега вирусолог Ф. Барре-Синусси (рисунок 2) за открытие вируса иммунодефицита человека были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии.



Рисунок 2 – Л. Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси (Françoise Barre-Sinoussi, род. в 1947 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В последующие годы это заболевание охватило все страны практически на всех континентах. Причинами быстрого и широкого распространения ВИЧ-инфекции являются высокая восприимчивость людей к вирусу иммунодефицита, разнообразие путей передачи инфекции, отсутствие эффективных средств специфической профилактики и лечения заболевания.

В 1988 г. ООН объявила 1 декабря Всемирным днем борьбы со СПИДом.

Таксономическое положение

Вирус иммунодефицита человека относится к порядку *Ortervirales* семейству *Retroviridae* подсемейству *Orthoretrovirinae* роду *Lentivirus*. Название *Retroviridae* связано с наличием в структуре вириона фермента обратной транскриптазы (англ. *retro* - обратно), которая обеспечивает образование двуцепочечной ДНК на основе информации, закодированной в одноцепочечной РНК. Название же рода *Lentivirus* (лат. *lente* – медленный) обусловлено длительным инкубационным периодом и медленным развитием инфекционного процесса.

Род *Lentivirus* объединяет 10 видов, в том числе вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (*Human immunodeficiency virus* 1, HIV-1 и *Human immunodeficiency virus* 2, HIV-2). К роду *Lentivirus* относятся также возбудители вирусных заболеваний животных: *Bovine immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита крупного рогатого скота), *Caprine arthritis encephalitis virus* (вирус артрита-энцефалита коз и овец), *Equine infectious anemia virus* (вирус инфекционной анемии лошадей), *Feline immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита кошек), *Jembrana disease virus* (вирус болезни Джембрана крупного рогатого скота), *Puma lentivirus* (лентивирус пум), *Simian immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита обезьян), *Visna-maedi virus* (вирус болезни Висна-меди овец).

ВИЧ-1 подразделяются на несколько групп: М, N, О и Р. Причиной более 90% случаев заболевания у человека являются представители группы М. Внутри группы М (англ. *main* – основная) выделяют 11 подтипов (А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, K). Вирус подтипа А, например, широко распространен в России и Западной Африке.

Предполагают, что ВИЧ-1 возник в результате передачи человеку вируса иммунодефицита шимпанзе, а ВИЧ-2 – вируса красноголовых мангобеев (рисунок 3).



А

Б

Рисунок 3 – А – шимпанзе; Б – красноголовый мангобей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Структура ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека является РНК-содержащим вирусом. Характерной особенностью ВИЧ является наличие фермента обратной транскриптазы или ревертазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), обеспечивающей синтез двуцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной РНК с последующей интеграцией ДНК в геном хозяйской клетки. Вирусная частица имеет сферическую форму диаметром 100-120 нм (рисунок 4).

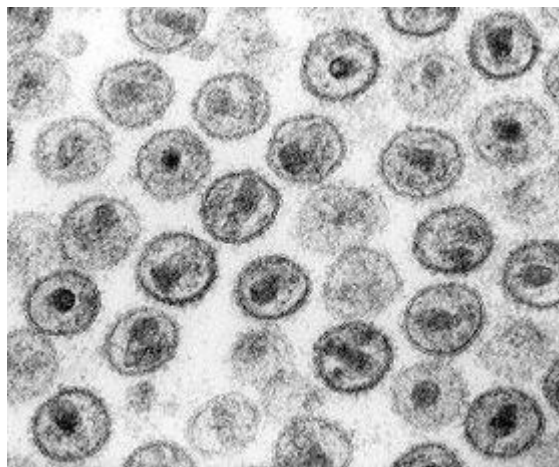


Рисунок 4 – Изображение ВИЧ, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Снаружи ВИЧ имеет **суперкапсидную** двухслойную липидную **оболочку**, пронизанную гликопротеиновыми комплексами (шипами). Всего в суперкапсиде

вириона 72 шипа, напоминающих по форме гриб. Каждый грибоподобный гликопротеиновый комплекс состоит из трех молекул гликопротеина gp 120 (молекулярная масса 120 кДа) и трех молекул трансмембранного гликопротеина gp41 (молекулярная масса 41 кДа). Гликопротеин gp 120 (белок “шляпки”) расположена на поверхности вириона и связан с гликопротеином gp 41 (белком “ножки”), который пронизывает липидную оболочку. Гликопротеин gp 120 служит для прикрепления вириона к рецептору CD4 и корецепторам или помощникам на поверхности инфицируемой клетки (например, CCR5 и CXCR-4). Вирусы, имеющие сходство к рецепторам макрофагов, называются М-тропными. Вирусы, имеющие сходство к рецепторам Т-клеток, называются Т-тропными. Гликопротеин gp 41 способствует слиянию суперкапсида с клеточной мембраной. В липидной мембране ВИЧ также находятся мембранные белки клеток-хозяев (в частности, ICAM-1, HLA-DR1, CD55 и др.), захваченные при формировании суперкапсидной оболочки вируса при выходе вирионов из инфицированной клетки.

Под суперкапсидной оболочкой располагается **слой матриксного белка p17** толщиной 5-7 нм. Матриксный белок окружает нуклеокапсид.

Капсид имеет форму усеченного конуса и состоит из белка p24 молекулярной массы 24 кДа. Внутри капсида находится **белково-нуклеиновый комплекс**, состоящий из вирусного генома, ферментов (обратной транскриптазы, протеазы и интегразы) и белка p7. Геном ВИЧ представлен двумя молекулами однонитевой плюс-РНК. Ферменты участвуют в процессах репродукции ВИЧ внутри инфицированной клетки. В частности, **обратная транскриптаза** (РНК-зависимая ДНК-полимераза) участвует в синтезе ДНК на матрице РНК; **интегразы** катализируют встраивание образованной вирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина; **протеаза** расщепляет синтезируемые полипротеины на структурные белки. Справа и слева РНК-геном имеет **длинные концевые повторы** (LTR - long terminal repeat), которые управляют продукцией дочерних вирионов и активируются как белками вируса, так и белками инфицированной клетки. Нуклеокапсидный белок p7 служит для связи капсида с геномом. В капсиде находится также молекула затравочной РНК (тРНК lys).

Матриксный белок p17 окружает внутреннюю структуру вириона – **нуклеокапсид** или сердцевину (англ. – core), которая объединяет капсидный белок p24, две молекулы геномной РНК и ферменты (обратная транскриптаза, интегразы и протеазы). Внутри нуклеокапсида находится геном вируса в виде двух цепочек РНК, связанных белками **p7** и **p9**, а также ферменты и затравочная тРНК.

С капсидом ВИЧ-1 (белком p24) связано 200 копий **циклофилина А** (СурА), заимствованного вирусом у зараженной клетки. Циклофилин А является белком (пептидолпролилизомеразой), участвующим в прикреплении белка p17 и проведении сигналов в Т-лимфоцитах.

Внутри капсида вириона находится также **белок Vhr**, участвующий в процессах размножения и сборки вирионов и препятствующий действию противовирусных систем.

Строение ВИЧ представлено на рисунке 5.

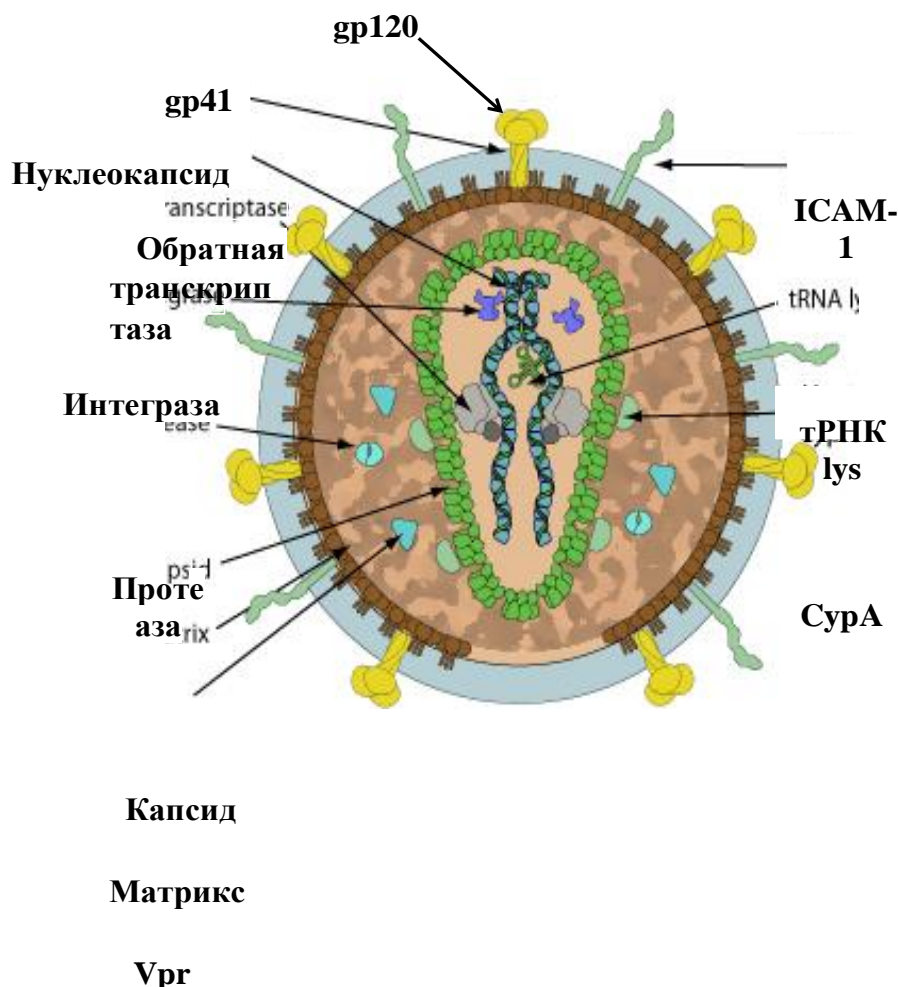


Рисунок 5 – Строение вируса иммунодефицита человека. Заимствовано и адаптировано с сайта ViralZone.

Геном ВИЧ является диплоидным, то есть представлен двумя молекулами одноцепочечной плюс-РНК. Своими 5'-концами молекулы РНК связаны с нуклеокапсидным белком р7. Этот белок имеет два аминокислотных остатка, богатых цистеином и гистидином и содержащих атом цинка (“цинковые пальцы”). В геноме ВИЧ выделяют 3 структурных гена (*gag*, *pol*, *env*) и 6 регуляторных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*). Геном вируса кодирует 9 структурных и 6 регуляторных белков.

Ген *gag* (англ. group antigen - групповой антиген) кодирует полипротеин-предшественник р55, который расщепляется вирусной протеазой до структурных белков р17, р24, р2, р7, р1 и р6. Матриксный белок р17 формирует сердцевину вирусной частицы. Капсидный белок р24 образует конусообразный капсид вириона. Белки р1 и р2 являются соединительными пептидами. Белок р7 формирует нуклеокапсид вириона (оболочку, покрывающую РНК). Коровый белок р6 участвует в конечных этапах образования вируса, связывая суженную часть капсида с суперкапсидной оболочкой вириона.

Ген *pol* (англ. polymerase - полимеразы) кодирует ферменты: обратную транскриптазу и РНК-азу Н (р66/51), интегразу (р32) и протеазу (р10). Обратная транскриптаза (ревертаза или РНК-зависимая ДНК-полимераза) обладает активностью обратной транскриптазы, РНК-азы и ДНК-полимеразы.

Ген *env* (англ. envelope - оболочка) кодирует белок gp160, который расщепляется клеточной эндопротеазой фурином в эндоплазматическом ретикулуме на поверхностный гликопротеин gp120 и трансмембранный гликопротеин gp41.

Ген *tat* (транс-активатор) детерминирует синтез активатора транскрипции (р14), который усиливает опосредованную РНК-полимеразой II элонгацию интегрированной вирусной ДНК, стимулирует транскрипцию провирусной ДНК и

транспорт РНК из ядра в цитоплазму клетки.

Ген rev определяет синтез регулятора экспрессии вирусных генов (p19), который ускоряет выход вирусных РНК из ядра в цитоплазму клетки и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных протеинов.

Ген nef отвечает за синтез белкового эффектора (p27/25), усиливающего инфекционные свойства вирионов. В частности, этот белок подавляет экспрессию молекул CD4 и HLA на поверхности инфицированных клеток

Ген vif детерминирует синтез вирусного инфекционного фактора (p23), способствующего репликации вируса. Штаммы, лишенные гена vif, проникают в клетки-мишени, но не реплицируются в них, так как синтез вирусной ДНК остается незавершенным.

Ген vpr определяет синтез вирусного белка R (p15), повышающего репликацию вируса. Этот белок участвует в переносе вирусной ДНК в ядро инфицированной клетки.

Ген vpu у ВИЧ-1 (или vpx у ВИЧ-2) кодирует синтез вирусного белка U (p16), способствующего деградации CD4 и повышающего высвобождение вирионов из клетки.

Схема строения генома ВИЧ и кодируемые им белки представлена на рисунке 6.

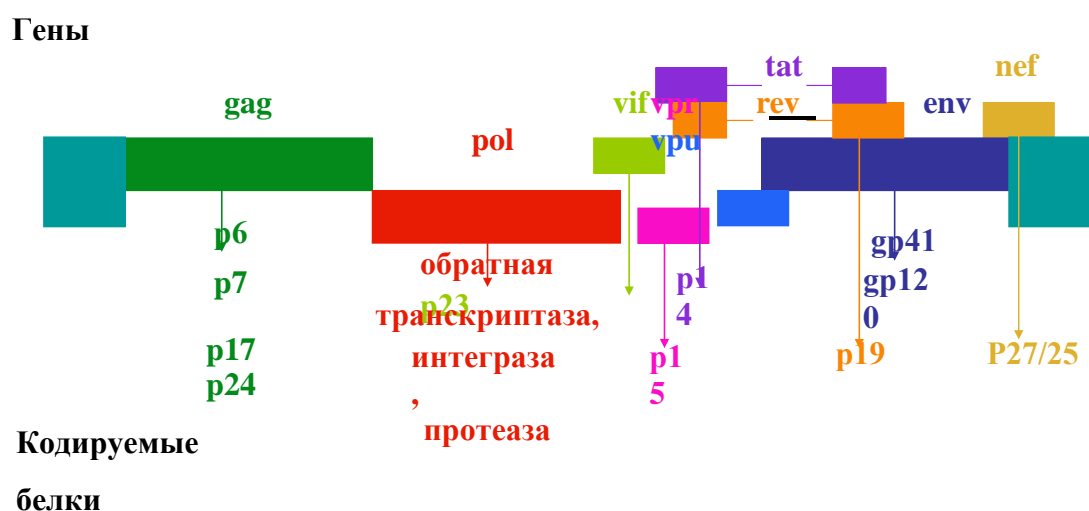


Рисунок 6 – Строение генома вируса иммунодефицита человека и кодируемые белки.

Антигенная структура ВИЧ

У ВИЧ главными антигенами являются группоспецифические и видоспецифические антигены (сердцевинный или ядерный антиген p24), а также типоспецифические антигены (оболочечные антигены gp41 и gp120). Для ВИЧ характерна высокая антигенная изменчивость. В результате сбоев обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

Жизненный цикл ВИЧ

Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека состоит из следующих стадий:

- адсорбция и проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза;
- высвобождение вирусной РНК;
- синтез ДНК-провируса и его интеграция в геном клетки хозяина;
- синтез РНК дочерних вирионов;
- синтез белков дочерних вирионов;
- сборка и высвобождение вновь образованных дочерних вирионов из клетки путем почкования.

Полный жизненный цикл вируса протекает в течение 1-2 суток.

Проникший в организм вирус вначале связывается гликопротеином gp120 с помощью специального кармана с рецептором CD4 Т-лимфоцитов и клеток макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки).

Затем происходит дополнительное связывание вируса с еще одним вспомогательным трансмембранным белком (коррецептором), в качестве которого выступает рецептор CCR5 на макрофагах (М-тропные вирусы) или CXCR4 на Т-клетках (Т-тропные вирусы). На рисунке 7 представлены рецепторы и коррецепторы М-тропного и Т-тропного ВИЧ.

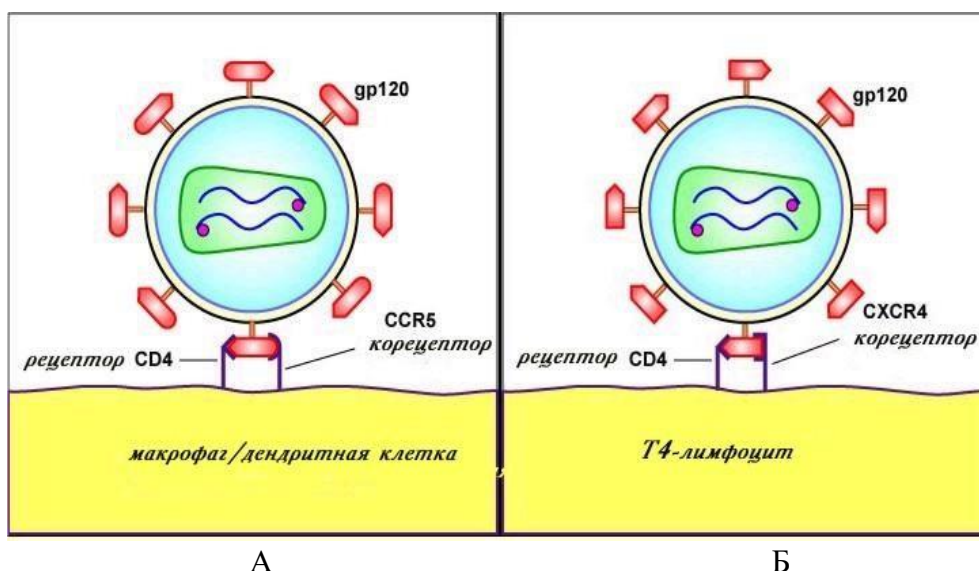


Рисунок 7 – А – М-тропный ВИЧ; Б – Т-тропный ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После этого сердцевина вируса входит в клетку путем слияния суперкапсидной оболочки вируса с плазматической мембраной клетки (рисунок 8).

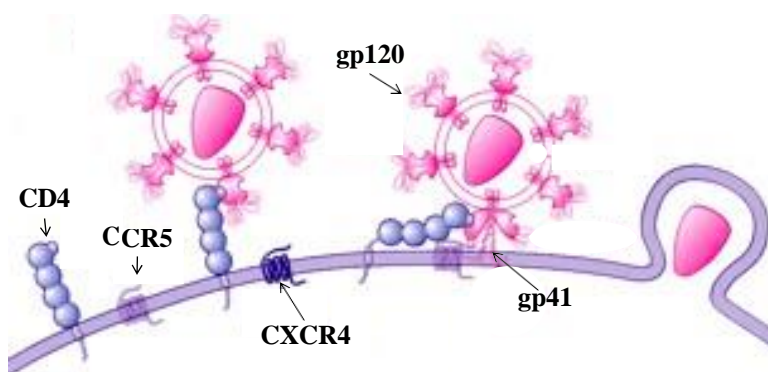


Рисунок 8 – Процесс проникновения сердцевины ВИЧ в клетку. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Проникшая в цитоплазму клетки сердцевина вириона на пути к ядру подвергается депротеинизации, в результате чего высвобождается геномная РНК и связанные с ней компоненты сердцевины. После этого с помощью вирусной обратной транскриптазы на матрице одноцепочечной вирусной РНК происходит синтез комплементарной двухцепочечной ДНК. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия следующих компонентов: вирусной РНК, транспортной РНК – праймера, обратной транскриптазы и нуклеозидов цитоплазмы клетки. Нуклеозиды в избытке содержатся в лимфоцитах. В результате обратной транскрипции образуется провирус (вирусная ДНК), который транспортируется в ядро клетки и встраивается в ядерную ДНК с помощью вирусного фермента интегразы. В дальнейшем провирус является матрицей для синтеза геномной РНК дочерних вирионов и иРНК, обеспечивающей синтез белков дочерних вирионов. Синтезированные в ядре иРНК транспортируются в цитоплазму клетки, где на рибосомах синтезируются вирусные структурные и регуляторные белки. После этого молекулы геномной РНК и вирусные белки транспортируются к местам сборки дочерних вирионов. Вначале формируется сердцевина вирионов, которая транспортируется к предварительно модифицированной клеточной плазматической мембране, в которую встроены гликопротеиновые шипы. Вирионы выходят из клетки путем почкования, при этом сердцевина вируса “одевается” в измененную плазматическую мембрану клетки (рисунок 9).

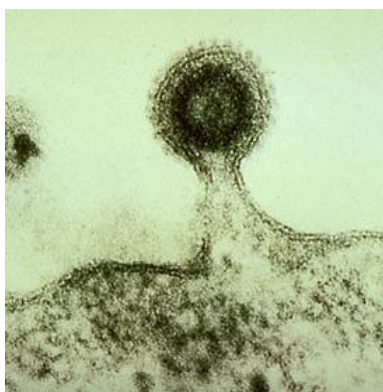


Рисунок 9 – Выход вириона путем почкования. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После выхода дочерних вирионов клетка погибает. Полный жизненный цикл вируса иммунодефицита человека представлен на рисунке 10.

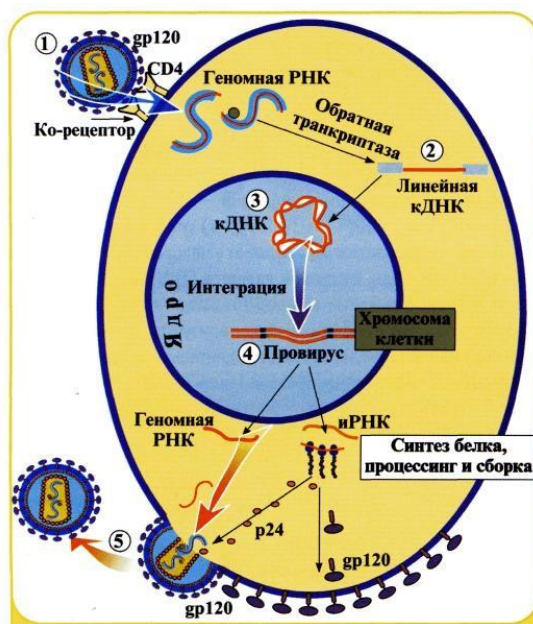


Рисунок 10 – Схема жизненного цикла ВИЧ: 1 – связывание гликопротеина gp120 с рецептором CD4 и ко-рецептором; 2 – синтез комплементарной ДНК с помощью обратной транскриптазы; 3 – проникновение ДНК в ядро; 4 – встраивание ДНК в ядерную ДНК (образование провируса); 5 – выход вирионов из клетки путем почкования (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003).

ДНК-провирус может длительно находиться в ядре клетки в неактивном состоянии (персистентное инфицирование). В этот период вирус можно выявить только с помощью ПЦР. Активация провируса приводит к развитию продуктивной фазы, при которой происходит активное размножение ВИЧ.

Резистентность ВИЧ

ВИЧ чувствителен к физическим и химическим факторам, гибнет в течение 30 минут при нагревании до 56°C, в течение 10 минут – при нагревании до 70-80°C, через 5-10 минут гибнет под действием таких дезинфектантов как спирт и эфир. В течение 1-10 минут ВИЧ инактивируется при действии 0,2% формальдегида, 0,3% перекиси водорода, 0,5% лизола. Вирус чувствителен к солнечной радиации, УФ- излучению, ионизирующей радиации.

Однако вирус длительно (до 2 недель) сохраняется в высушенном состоянии, в высохшей крови, а в крови доноров может сохраняться годами. В биологических материалах при комнатной температуре вирус сохраняет жизнеспособность в течение нескольких суток. ВИЧ вне организма быстро погибает, поэтому бытовым путём заражения не происходит.

Эпидемиология

ВИЧ-инфекция относится к антропонозным инфекциям, у животных это заболевание не воспроизводится. **Источник инфекции** – больной человек. **Механизм передачи** – парентеральный. Основные **пути передачи вируса** – половой (гомосексуальный и гетеросексуальный контакт), гемотрансфузионный, инъекционный (использование загрязненных шприцев, игл), инструментальный (применение загрязненных катетеров). Возможна передача ВИЧ трансплацентарным путем от матери плоду, трансплантационным путем при пересадке инфицированных органов, заражение ребенка инфицированным молоком матери.

Половой путь передачи является основным, он возможен при анальном, вагинальном и оральном сексе, независимо от сексуальной ориентации. При инъекционном пути вирус передается при использовании одних и тех же игл и шприцев, особенно потребителями наркотиков. ВИЧ может содержаться практически во всех биологических жидкостях больного человека. Однако достаточное для заражения количество вируса содержится в крови, сперме, влагалищном секрете, предсеменной жидкости, лимфе и грудном молоке. Грудное молоко представляет опасность особенно для младенцев, у которых ещё не выработался желудочный сок,

губительно действующий на ВИЧ. В связи с этим ВИЧ-положительным матерям не рекомендуется кормить детей грудью.

Основными группами риска являются гомосексуалисты, наркоманы, проститутки, реципиенты крови, медицинские работники. Группу повышенного риска составляют лица, практикующие незащищенный анальный секс; наркоманы, употребляющие инъекционные наркотики, а также их половые партнёры.

ВИЧ не передается через укусы насекомых, через воду и пищу, через воздух при кашле и чихании, с потом и слезной жидкостью, при рукопожатии, при поцелуях, через посуду, одежду, при пользовании ванной, туалетом, плавательным бассейном.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 40 млн. ВИЧ-инфицированных. Большинство ВИЧ-инфицированных зарегистрировано в странах Африки. В 2006-2007 гг. больше всего носителей ВИЧ было зарегистрировано в Индии (6,5 млн.), ЮАР (5,5 млн.), Эфиопии ((4,1 млн.), Нигерии (3,6 млн.), Мозамбике (1,8 млн.), Кении (1,7 млн.), Зимбабве (1,7 млн.), США (1,3 млн.), России (1 млн.), Китае (1 млн.). Эпидемия ВИЧ-инфекции началась в конце 1970-х – начале 1980-х гг. За это время ВИЧ заразилось почти 60 млн. человек, 25 млн. человек умерло от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

В России первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г., а в 2000 г. количество инфицированных уже превысило 10000 человек. В декабре 2016 г. в России с диагнозом ВИЧ-инфекции проживало 870952 человека. На 1 июля 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1167581 человек, на 1.11.2017 г.

– почти 1924600 человек.

Патогенез

Вирус иммунодефицита человека с помощью гликопротеина gp120 присоединяется к CD4-рецептору и одному из корецепторов (CXCR4 или CCR5) на поверхности клеток (Т-лимфоциты, тканевые макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки нейроглии, клетки Лангерганса, эпителиальные клетки кишечника и шейки матки). Затем вирус проникает внутрь клеток и размножается в них. В результате этого клетки разрушаются или теряют свои функциональные свойства, происходит накопление вируса в органах и тканях.

При ВИЧ-инфекции снижается число CD4-лимфоцитов, нарушается функция В-лимфоцитов, подавляется функция естественных киллеров, нарушается синтез комплемента, лимфокинов и других факторов, регулирующих иммунные реакции организма. В результате этого снижаются функции иммунной системы, развивается иммунодефицит и присоединяются вторичные заболевания инфекционной и неинфекционной природы, в том числе злокачественные опухоли.

Прогрессирующее уменьшение количества CD4-клеток обусловлено различными механизмами (апоптоз, образование синцития, аутоиммунные реакции, инфицирование клеток-предшественников).

Апоптоз. Инфицированные Т-клетки экспрессируют на своей мембране вирусный гликопротеин gp120. Экспрессированный гликопротеин взаимодействует с молекулами CD4 на других инфицированных или неинфицированных Т-клетках. В результате этого стимулируется “запрограммированная” гибель клеток.

Образование синцития. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембранах инфицированных Т-клеток вызывает слияние мембран нескольких клеток, несущих на своей поверхности молекулы CD4. В результате этого образуется синцитий. Образование синцития характерно для поздней стадии развития ВИЧ-инфекции.

Аутоиммунные реакции. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембране инфицированных Т-клеток обуславливает активацию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и реакцию антителозависимой цитотоксичности. В результате этого инфицированные CD4-клетки погибают.

Инфицирование клеток-предшественников. ВИЧ инфицирует не только зрелые Т-клетки, но и клетки-предшественники Т-лимфоцитов в вилочковой железе и костном мозге. В результате этого нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки CD4-клеток.

После того как число CD4+ Т-лимфоцитов становится ниже 200 в 1 мкл крови, система клеточного иммунитета перестает защищать организм.

Клиника ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция характеризуется специфической клинической картиной. Эта особенность обусловлена тропностью возбудителя к определенным клеткам организма и поражением различных систем организма. ВОЗ в 1990 г. предложила клиническую классификацию этого заболевания, которая в последующем дополнялась и обновлялась.

В Российской Федерации в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. №166 выделяют следующие клинические стадии ВИЧ-инфекции:

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения:

- бессимптомное течение;
- острая инфекция без вторичных заболеваний;
- острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний:

4А. Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

5. Терминальная стадия.

В практической работе выделяют следующие периоды ВИЧ-инфекции:

Инкубационный период (период сероконверсии, период от инфицирования до появления детектируемых антител к ВИЧ) продолжается от 2-4 недель до 3 месяцев.

Продромальный период (стадия первичных проявлений). Эта стадия характеризуется субфебрильной температурой, крапивницей, стоматитом, диареей, увеличением и болезненностью лимфатических узлов (рисунок 11).

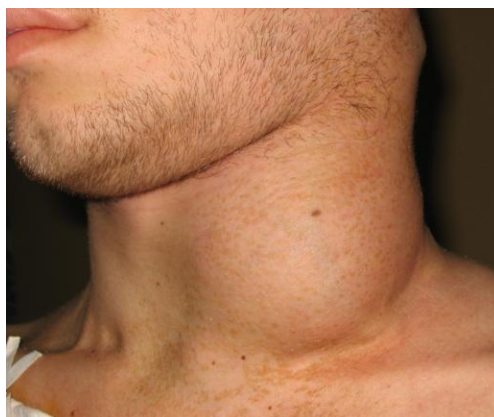


Рисунок 11 – Лимфаденопатия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Стадия первичных проявлений продолжается в течение 1-2 месяцев. К концу продромального периода в сыворотке крови пациентов появляются антигены ВИЧ и противовирусные антитела.

Латентный период (стадия вторичных проявлений) продолжается от нескольких месяцев до 5-10 лет. Одним из симптомов этого периода является генерализованная лимфаденопатия (лимфатические узлы увеличенные, плотные, безболезненные). Возможны

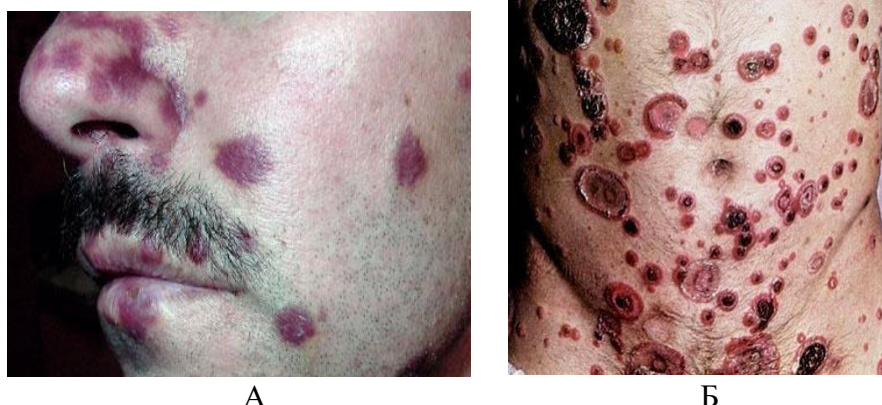
поражения дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС. В крови определяются антитела к ВИЧ. Количество CD4-клеток в крови снижено.

Стадия пре-СПИД (поздняя ВИЧ-инфекция). Эта стадия продолжается 1-2 года и характеризуется угнетением клеточного звена иммунитета. Часто отмечаются инфекции, развивающиеся в результате прогрессирующего снижения количества CD4-клеток: пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптококкоз, гистоплазмоз, атипичные микобактериозы, генерализованные герпес-вирусные инфекции, кандидоз (рисунок 12).



Рисунок 12 – Кандидоз полости рта. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Терминальная стадия – СПИД. Продолжительность этой стадии составляет 1-2 года. В этот период у больного отмечаются неоплазии (в частности, саркома Капоши, лимфомы – рисунок 13), психические расстройства, прогрессирующее истощение.



А

Б

Рисунок 13 – А – саркома Капоши; Б - Т-клеточная лимфома. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

При отсутствии противовирусной терапии средняя продолжительность жизни с ВИЧ-инфекцией составляет 9-10 лет, при этом средняя продолжительность жизни

на стадии СПИД составляет около 9 месяцев. По мере прогрессирования заболевания концентрация вируса увеличивается, а количество CD4-клеток уменьшается (рисунок 14).

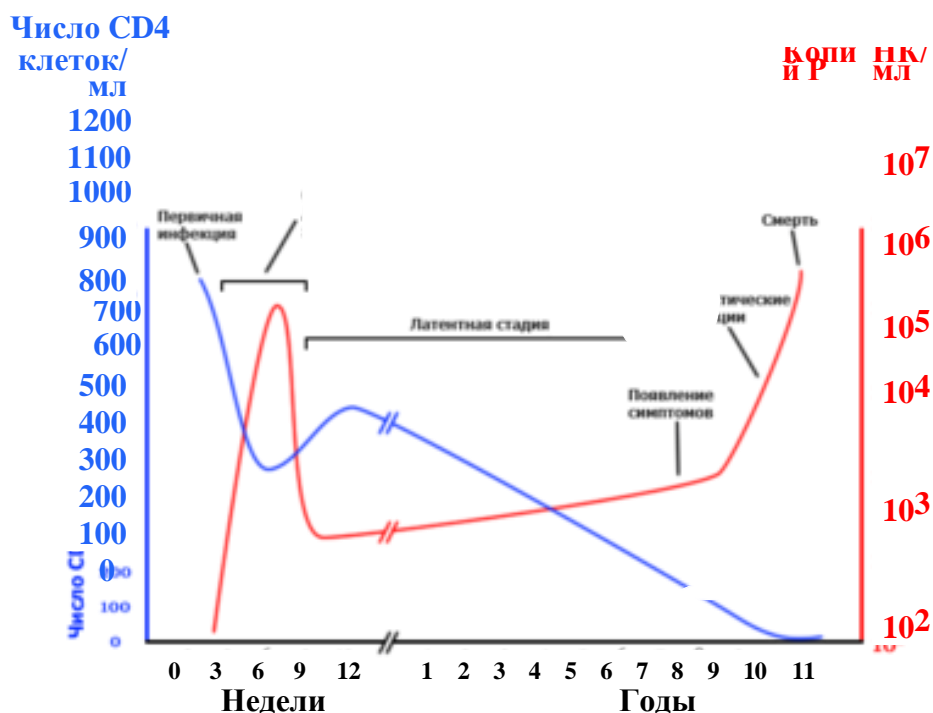


Рисунок 14 - Количество CD4-клеток и копий РНК вируса в крови больного по мере развития заболевания. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Выделяют СПИД-векторные (индикаторные, сопутствующие, ассоциированные, оппортунистические) заболевания. По этиологическому фактору они подразделяются на следующие группы:

1. Бактериальные инфекции (внегочный туберкулез, тяжелые пневмонии, инфекции, вызванные атипичными микобактериями и др.).

2. Грибковые инфекции (кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, кокцидиомикоз).

3. Вирусные инфекции (герпесвирусные, цитомегаловирусная, папилломавирусная и др.).

4. Протозойные инфекции (токсоплазмоз, криптоспориоз, микроспоридиоз и др.).

5. Другие заболевания (саркома Капоши, лимфомы, ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-истощающий синдром и др.).

Диагностика

Основой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является выявление возбудителя (в том числе РНК), его антигенов, антител к ВИЧ и установление изменений в иммунном статусе организма с целью определения не только факта инфицирования, но и стадии заболевания. В качестве исследуемого материала в основном используют кровь, но возможно применять семенную жидкость, мочу и слюну. Результаты диагностики могут быть положительными (присутствие вируса),

отрицательными (отсутствие вируса) и сомнительными (наличие только части вирусных маркеров). Для диагностики ВИЧ-инфекции используют вирусологический, серологический, иммунологический и клинические методы диагностики.

Вирусологический метод предусматривает выделение ВИЧ в культуре клеток путем совместного культивирования (со-культивирования) лимфоцитов пациента с чувствительными клетками Н9 или СЕМ. Однако вирусологический метод отличается трудоемкостью и низкой чувствительностью, поэтому **не находит широкого применения**.

Серологический метод направлен на обнаружение антигенов ВИЧ в зараженных клетках крови или антител в сыворотке крови. Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является одновременное определение антител к ВИЧ и антигена р24 с помощью иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Антитела к структурным белкам ВИЧ определяются с помощью скрининговых и подтверждающих методов.

Скрининговые методы выявления антител к белкам ВИЧ используются для проведения массовых исследований. Наиболее широко применяется **ИФА**, позволяющий выявлять суммарный спектр антител против антигенов ВИЧ. Чувствительность этого метода составляет 95%, специфичность – также 95%. ИФА проводят с помощью нескольких тест-систем, различающихся по составу антигенов, антител и формату тестов.

Подтверждающие методы используются при положительной реакции ИФА. В этом случае применяют метод **ИБ** (иммуноблотинг), при котором выявляют антитела к отдельным антигенам ВИЧ с помощью специальных тест-систем (рисунки 15 и 16).



Рисунок 15 – Тест-система для выявления антител к антигенам ВИЧ методом иммуноблотинга. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

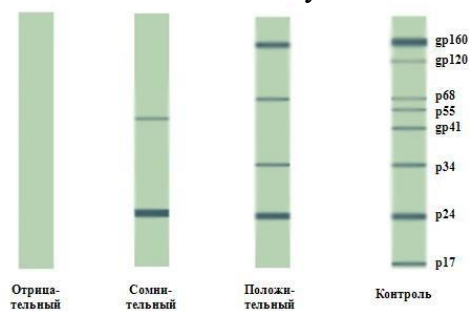


Рисунок 16 – Результаты тестирования ВИЧ-инфекции с помощью иммуноблотинга.

Диагноз ВИЧ-инфекции ставится лишь при наличии одновременно двух положительных результатов: ИФА и иммуноблотинга. Пациент с положительным результатом исследования направляется к врачу-инфекционисту для сбора анамнеза, клинического осмотра, проведения диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических процедур. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции представлен на рисунке 17.

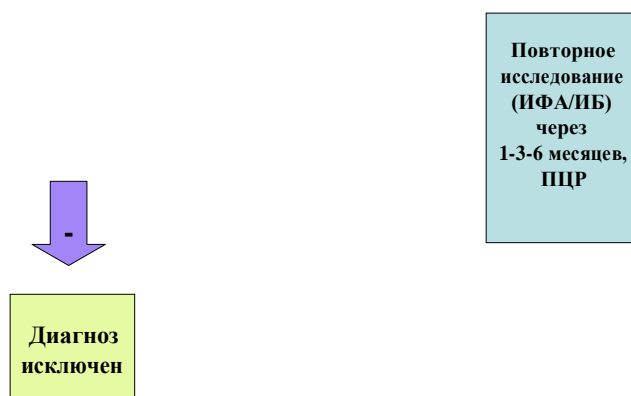


Рисунок 17 - Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

К чувствительным методам выявления ВИЧ относится также **ПЦР**. С помощью этого метода не только выявляют наличие вируса, но и определяют количество копий вируса в единице объема плазмы крови, то есть **вирусную нагрузку**.

Выявление антигенов и нуклеиновых кислот ВИЧ относится к прямым методам диагностики, а обнаружение специфических антител к ВИЧ - к косвенным

методам диагностики ВИЧ-инфекции.

Иммунологические методы диагностики ВИЧ-инфекции включают в себя определение количества клеток $CD4^+$ и $CD8^+$, их соотношения, концентрации гамма-глобулина в сыворотке крови.

Клинические методы диагностики основаны на выявлении симптомов сопутствующих болезней (**ВИЧ-индикаторных заболеваний**).

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции пациента необходимо поставить на учет для диспансерного наблюдения. Один раз в полгода рекомендуется определять иммунный статус и вирусную нагрузку. При значительном ухудшении этих показателей назначают антиретровирусные препараты.

В диагностике ВИЧ-инфекции широко используют иммунохроматографические экспресс-тесты (Determine HIV 1/2, ИХА-ВИЧ 1/2, Ретро-чеки, Ora Quick Advance). В частности, тест Детермин ВИЧ относится к тестам 4-го поколения и способен выявлять не только антитела, но и антигены ВИЧ в период “серонегативного окна” (комбинированные тесты Антиген/Антитело или АГАТ). Эта тест-система предназначена для одновременного выявления свободного антигена p24 и антител к ВИЧ в крови (сыворотке) инфицированных лиц с визуальной оценкой результатов (рисунок 18).



Рисунок 18 – Нанесение образца и визуализация результатов при использовании тест-системы Детермин ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В тест-системах Ora Quick Advance положительные результаты проявляются в виде полосок в соответствующей зоне (рисунок 19).



Рисунок 19 – Тест-система Ora Quick Advance. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Аналогичную картину наблюдают и при использовании тест-системы Ретрочек ВИЧ (рисунок 20).



Рисунок 20 – Тест-система Ретрочек ВИЧ для иммунохроматографического выявления специфических антител. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Как и после тестов ИФА, результаты экспресс-тестов должны быть подтверждены иммуноблотингом.

Для выявления ВИЧ-инфицированных на ранней стадии заболевания необходимо использовать весь арсенал анализов: на антитела, на антигены и на РНК.

Принципы лечения ВИЧ-инфекции

Для лечения ВИЧ-инфекции используют специфические противовирусные химиопрепараты. Однако все антиретровирусные препараты оказывают временный терапевтический эффект. В результате мутаций у вируса иммунодефицита часто возникает устойчивость к противовирусным препаратам.

Современный способ лечения ВИЧ-инфекции называется **ВАРТ (ВААРТ)** - высокоактивная антиретровирусная терапия. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции заключается в одновременном приеме трех или четырех препаратов, направленных на подавление различных стадий репродукции вируса.

По принципу действия все антиретровирусные препараты, используемые при ВИЧ-инфекции, делятся на группы:

- ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы);
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы проникновения.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) по своей структуре являются аналогами природных нуклеозидов. Они встраиваются в ДНК вируса, изменяют ее и блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК. К ним относятся такие препараты как абакавир, диданозин, зальцитабин, зидовудин, ламивудин, ставудин и др.

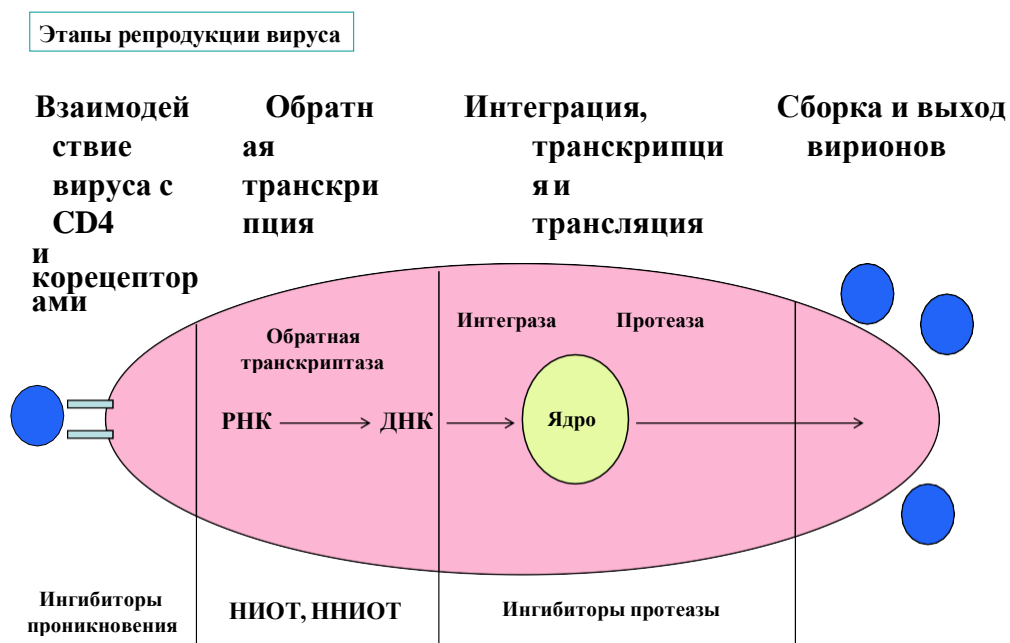
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) связываются с обратной транскриптазой и блокируют синтез ДНК на матрице вирусной РНК, тем самым ингибируют ранние этапы жизненного цикла вируса. К этой группе препаратов относятся делавирдин, невирапин, эфавиренц.

Ингибиторы протеазы блокируют протеазу ВИЧ, расщепляющую полипротеиновые предшественники на отдельные вирусные белки. В результате этого нарушается сборка вирусных частиц, формируются незрелые вирусные частицы, неспособные инфицировать другие клетки. К ингибиторам протеазы относятся, в частности, ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритовир и другие препараты.

Ингибиторы проникновения препятствуют прикреплению вируса к рецептору CD4

(ингибиторы прикрепления), взаимодействию вирусной частицы с корецепторами (блокаторы корецепторов) и слиянию оболочки вириона с мембраной клетки (ингибиторы слияния). Ингибиторами проникновения являются энфувиртид, маравирик, фузеон.

Мишени для действия антиретровирусных препаратов представлены на рисунке 21.



Антиретровирусные препараты

Рисунок 21 – Мишени для действия антиретровирусных препаратов.

Для оценки эффективности антиретровирусной терапии используют количественное определение копий РНК ВИЧ в крови (так называемую вирусную нагрузку).

Профилактика

Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции не разработана. Основное

внимание в профилактике ВИЧ-инфекции в настоящее время отводится противоэпидемическим мероприятиям, направленным на исключение инфицирования: использование презервативов, одноразовых шприцев, игл, медицинских инструментов, систем для переливания крови, стерилизация инструментов, материалов и обеззараживание препаратов из крови, использование персоналом лечебных учреждений индивидуальных средств защиты (в частности, перчаток). Большое значение имеет своевременное обследование и выявление ВИЧ-инфицированных людей, борьба с проституцией, наркоманией, гомосексуализмом, безнравственностью, половое воспитание молодежи, просветительская работа среди населения. В России действует закон, предусматривающий уголовное наказание заумышленное заражение ВИЧ (ст. 122 УК РФ).

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение ВИЧ.
2. Структура ВИЧ.
3. Жизненный цикл ВИЧ.
4. Эпидемиология ВИЧ-инфекции.
5. Клиническая картина ВИЧ-инфекции.
6. Принципы лечения ВИЧ-инфекции.
7. Профилактика ВИЧ-инфекции.

Тренировочные тесты

1. ВИЧ относится к семейству:

- *Rhabdoviridae*
- + *Retroviridae*
- *Reoviridae*
- *Picornaviridae*
- *Togaviridae*

2. ВИЧ относится к роду:

- *Flavivirus*
- *Hepacivirus*
- + *Lentivirus*
- *Hantavirus*
- *Coronavirus*

3. ВИЧ относится к:

- флавивирусам
- герпесвирусам
- рабдовирусам
- + ретровирусам
- пикорнавирусам

4. Для ВИЧ характерно:

- отсутствие суперкапсида
- + наличие суперкапсида
- отсутствие в суперкапсиде шипов
- + наличие в суперкапсиде шипов
- ДНК-геном

5. Геном ВИЧ представлен:

- ДНК
- + двумя молекулами плюс-РНК
- двумя молекулами минус-РНК
- одной молекулой минус-РНК
- одной молекулой плюс-РНК

6. Структурными генами ВИЧ являются:

- tat
- + gag
- + pol
- rev
- + env

7. Регуляторными генами ВИЧ являются:

- + nef
- + tat
- gag
- pol
- + rev

8. Синтез структурных белков ВИЧ детерминируют гены:

- + gag
- + pol
- + env
- tat
- rev

9. ВИЧ содержит ферменты:

- гиалуронидазу
- + интегразу
- + протеазу
- коагулазу
- + обратную транскриптазу

10. Интеграза ВИЧ обеспечивает:

- передачу информации от РНК к ДНК
- передачу информации от ДНК к РНК
- адсорбцию вириона на поверхности клетки
- + встраивание провируса в геном клетки
- сборку вирионов

11. ВИЧ содержит:

- ДНК
- + две молекулы РНК
- + обратную транскриптазу
- гемагглютинин
- гиалуронидазу

12. Ферментами ВИЧ являются:

- + протеаза
- нейраминидаза
- + интеграз
- + обратная транскриптаза
- гиалуронидаза

13. Для ВИЧ характерно:

- устойчивость к дезинфектантам
- устойчивость к высокой температуре
- + наличие обратной транскриптазы
- наличие гемагглютинина
- передача воздушно-капельным путем

14. Образование поверхностных белков ВИЧ gp120 и gp41 кодируется геном:

- + env
- tat
- pol
- gag
- reg

15. Внутренние белки ВИЧ кодируются геном:

- tat
- + gag
- pol
- env
- reg

16. ВИЧ содержит геном в виде:

- одной молекулы РНК
- + двух молекул РНК
- кольцевой ДНК
- дефектной ДНК

- кольцевой РНК

17. Синтез ферментов ВИЧ кодируется геном:

- gag
- env
- + pol
- tat
- nef

18. Неструктурные белки ВИЧ детерминированы генами:

- gag
- pol
- env
- + tat
- + nef

19. Синтез регуляторных белков ВИЧ детерминируют гены:

- + nef
- + vif
- + vpr
- + vpu
- gag

20. Рецепторами для ВИЧ являются:

- CD8
- CD16
- + CD4
- CD56
- CD72

21. Слияние суперкапсида ВИЧ с мембраной клетки осуществляется с помощью:

- gp120
- + gp41
- p24
- p17
- p7-9

22. Корецепторами для ВИЧ являются:

- CD16
- + CCR5
- + CXCR4
- CD8
- CD56

23. ВИЧ взаимодействует с рецепторами чувствительных клеток с помощью белка:

- p7-9

- p17
- gp41
- + gp120
- p24

24. Умеренная репродукция ВИЧ происходит в:

- В-лимфоцитах
- Т8-лимфоцитах
- + макрофагах
- + моноцитах
- нейтрофилах

25. У ВИЧ-инфицированных людей вирус в наибольшей концентрации обнаруживается в:

- моче
- + крови
- слезной жидкости
- слюне
- + сперме

26. Встроенная в ДНК клетки нуклеиновая кислота ВИЧ называется:

- профагом
- вирионом
- + провирусом
- дефектным вирусом
- капсидом

27. Источник ВИЧ-инфекции:

- больное животное
- животное-вирусоноситель
- + больной человек
- вирусоноситель
- вода

28. Механизм заражения при ВИЧ-инфекции:

- фекально-оральный
- ингаляционный
- аэрогенный
- + парентеральный
- + вертикальный

29. Пути заражения при ВИЧ-инфекции:

- водный
- алиментарный
- воздушно-капельный
- + половой

+ инъекционный

30. Пути передачи при ВИЧ-инфекции:

- + половой
- воздушно-капельный
- воздушно-пылевой
- + внутривенное введение наркотиков
- через укусы насекомых

31. ВИЧ специфически связывается с клеточным рецептором:

- +CD4
- CD8
- CD11
- CD19
- CD23

32. Основной мишенью для ВИЧ являются;

- В-лимфоциты
- Т-лимфоциты – киллеры
- + Т-лимфоциты – хелперы
- NK-клетки
- эритроциты

33. Инкубационный период при ВИЧ-инфекции составляет:

- от 3 до 5 часов
- + 2-4 недели
- от 6 месяцев до 1,5 лет
- от 3 до 15 лет
- 10 лет

34. При ВИЧ-инфекции на всех стадиях инфекционного процесса наблюдается:

- лихорадка
- кандидоз
- герпес
- + лимфаденопатия
- саркома Капоши

35. Максимальная концентрация антител к ВИЧ наблюдается в течение:

- инкубационного периода
- первичной ВИЧ-инфекции
- + латентного периода
- стадии пре-СПИД
- стадии СПИД

36. In vitro ВИЧ культивируется:

- в куриных эмбрионах

- в организме белых мышей
- в клеточных культурах CD8⁺-клеток
- + в клеточных культурах CD4⁺-клеток
- на питательных средах

37. Достоверно подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции:

- общий анализ крови
- ИФА
- соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров
- + иммуноблоттинг
- количество лейкоцитов

38. Иммуноблоттинг позволяет определить:

- поверхностные антигены вируса
- + антитела к поверхностным и сердцевинным антигенам вируса
- РНК вируса
- обратную транскриптазу вируса
- наличие провируса

39. Для ВИЧ-инфекции характерно:

- множественные бубоны
- + постепенное снижение CD4-клеток
- увеличение количества CD16-клеток
- + присоединение оппортунистических инфекций
- повышение уровня сахара в крови

40. СПИД-индикаторными болезнями являются:

- + пневмоцистная пневмония
- гепатит А
- + кокцидиомикоз
- грипп
- гепатит В

41. Для профилактики ВИЧ-инфекции используют:

- инактивированную вакцину
- ослабленную живую вакцину
- + средства, предупреждающие инфицирование
- субъединичную вакцину
- сплит-вакцину

42. Для специфического лечения ВИЧ-инфекции применяют:

- антибиотики
- сульфаниламидные препараты
- + ингибиторы обратной транскриптазы
- + ингибиторы протеазы
- + ингибиторы проникновения вируса

43. Для антиретровирусной терапии используют:

- + нуклеозидные ингибиторы ОТ
- + ненуклеозидные ингибиторы ОТ
- антибиотики
- + ингибиторы протеазы
- арбидол

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.
2. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.
4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 448 с.: ил.
5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 480 с.: ил.
6. Медицинская вирусология: Руководство / Под. ред. Д.К. Львова. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с.: ил.
7. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания МУ 3.1.3342-16.
8. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). М., 2015.

Практическое занятие № 2. Возбудители вирусных воздушно-капельных инфекций

• **Воздушно-капельные инфекции** представляют собой группу острых воспалительных заболеваний с поражением разных органов и тканей, определяющих их особенности. Имеются следующие общие признаки, позволяющие объединить эти заболевания в одну группу: 1) воздушно-капельный механизм заражения; 2) выраженные местные изменения, сочетающиеся с общими проявлениями; 3) склонность к эпидемиям; 4) широкая распространенность заболеваний вне зависимости от возраста и пола.

Среди данных заболеваний особенно актуальными являются острые респираторные вирусные инфекции (грипп, парагрипп, аденовирусная и респираторно-синцитиальная инфекция) и бактериальные инфекции (дифтерия, скарлатина, менингококковая инфекция).

ГРИПП

• **Грипп** (от франц. *gripper* — схватывать) вызывается вирусами гриппа.

Источником заражения является только больной человек. Грипп широко распространен, заболеваемость им в развитых странах превышает заболеваемость другими инфекциями. Характеризуется возникновением эпидемий и пандемий в осенне-зимний период. Так, в 1918 г. во время пандемии в мире погиб 21 млн человек. Через 50 лет (1968) во время пандемии, вызванной

"гонконгским вирусом", умер 1 млн человек. В последнее десятилетие эпидемии гриппа регистрировались регулярно, характеризовались высокой летальностью ослабленных больных, стариков и детей. В декабре 1995 г. во время эпидемии в Москве еженедельно фиксировалось более 249 000 заболеваний гриппом, хотя современные методы исследований позволяют прогнозировать начало эпидемии и проводить необходимые профилактические мероприятия, значительно снижающие заболеваемость среди населения

Этиология. Вирус гриппа открыт в 1933 г. Он относится к РНК-содержащим вирусам, обладает тропизмом к эпителию верхних дыхательных путей (пневмотропный). В настоящее время известно три типа вируса — А (А1, А2), В, С, относящихся к семейству Orthomyxoviridae. Частицы вируса округлой формы, диаметром 80—120 нм, состоят из молекулы РНК, окруженной липогликопротеидной оболочкой.

Патогенез. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Инкубационный период 2—4 дня. Вирус адсорбируется на эпителиальных клетках бронхиального и альвеолярного эпителия. С помощью нейраминидазы растворяет оболочку клеток и проникает внутрь их. РНК-полимераза активирует репродукцию вируса, который заселяет эпителиальные клетки. Репродукция вируса сопровождается гибелью клеток эпителия бронхов и трахеи, что обусловлено цитопатическим (цитолитическим) действием вируса. Развиваются некроз, дистрофия, десквамация эпителия. Нарушение целостности эпителиального барьера верхних дыхательных путей ведет к вторичной вирусемии. Вирус оказывает вазопатическое (вазопаралитическое) действие, в тканях отмечаются полнокровие, стазы, плазматическое пропитывание, кровоизлияния. Вирус гриппа способен угнетать защитные системы организма — резко снижается фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, подавляется хемотаксис. На фоне вазопаралитического и иммуноирессивного действия вируса активируется вторичная инфекция, которая и определяет основные морфологические изменения в органах и тканях.

Патологическая анатомия. Различают три формы гриппа: легкую, средней тяжести, тяжелую.

Легкая форма гриппа характеризуется развитием *острого катарального воспаления* в верхних дыхательных путях. При этом специфическими изменениями, обусловленными действием вируса, являются дистрофия эпителия с вакуолизацией цитоплазмы, десквамация клеток и образование в просвете мелких бронхов скоплений спущенных клеток. Считают, что обнаруживаемая зернистость в цитоплазме эпителия, окрашиваемая кислыми красителями в розоватый цвет, представляет собой колонии вируса. Об этом свидетельствуют результаты иммуно-флюоресцентного исследования, с помощью которого точно идентифицируется вирус в мазках-отпечатках из верхних дыхательных путей. В слизистой оболочке развиваются также полнокровие сосудов, мелкие кровоизлияния, отек стромы, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. В просвете верхних дыхательных путей определяется серозный, серозно-слизистый экссудат. Легкая форма протекает в течение одной недели и заканчивается полным выздоровлением. Это самый частый вариант течения (форма) заболевания.

Грипп средней тяжести характеризуется поражением мелких бронхов, бронхиол и паренхимы легких. В слизистой оболочке бронхов возникает *серозно-геморрагическое воспаление*. Эпителий некротизируется и слущивается, заполняет просвет, что вызывает формирование очагов ателектаза и острой эмфиземы легких. При сегментарном панбронхите воспаление (перибронхиально) переходит на прилежащую ткань легких, в которой появляются очаги гриппозной пневмонии. Для нее характерно наличие в пространстве альвеол серозно-геморрагического экссудата, слущивание клеток альвеолярного эпителия. В межальвеолярных перегородках возникает интерстициальное (межуточное) воспаление, представленное лимфогистиоцитарными инфильтратами. Иногда, особенно у детей, встречаются гиалиновые мембраны. Воспалительные изменения в легких сочетаются с признаками регенерации эпителия бронхов и альвеол. Все изменения, возникающие в бронхах и альвеолах, в значительной мере обусловлены присоединением вторичной инфекции, которая определяет появление в экссудате нейтрофильных лейкоцитов.

Длительность течения гриппа средней тяжести около одного месяца. Обычно заканчивается полным выздоровлением. Однако у ослабленных людей, стариков и детей возможны хронизация процесса и развитие различных бронхолегочных осложнений.

Тяжелая форма гриппа имеет две разновидности: грипп с выраженной тяжелой интоксикацией и грипп с легочными осложнениями.

При *гриппе с выраженной тяжелой интоксикацией* на первое место выступает цитопатическое и вазопаралитическое действие вируса. В трахее и бронхах выражены *серозно-геморрагическое воспаление и некроз*. В легких превалируют расстройства кровообращения, кровоизлияния, мелкие очажки серозно-геморрагической пневмонии, чередующиеся с участками острой эмфиземы и ателектаза. Общая интоксикация проявляется мелкими множественными кровоизлияниями в головном мозге, внутренних органах, серозных и слизистых оболочках. При поражении жизненно важных центров головного мозга возможна смерть больного.

Грипп с легочными осложнениями характеризуется присоединением вторичной инфекции, которая и обуславливает все основные изменения. Среди возбудителей вторичной инфекции первое место занимают стафилококк, затем стрептококк и синегнойная палочка. Основные изменения развиваются в бронхиальном до рече и легочной паренхиме. В бронхах *серозно-гнойное воспаление*, характерен деструктивный панбронхит. В связи с деструкцией стенки бронхов возможно образование острых бронхоэктазов, очагов ателектазов и острой эмфиземы. При гриппозной бронхопневмонии (чаще вовлекаются в процесс сегменты) легкие увеличены в размерах, на разрезе пестрые — "большое пестрое гриппозное легкое". Гистологически определяется серозно-геморрагический экссудат в альвеолах с примесью большого количества нейтрофильных лейкоцитов, иногда участки абсцедирования, кровоизлияний, ателектаза, острой эмфиземы.

Осложнения. Для гриппозной пневмонии типичны следующие осложнения: карнификация, абсцедирование, гнойный плеврит, эмпиема плевры, острые и хронические бронхоэктазы, иногда гнойный медиастинит, пневмофиброз, хроническая обструктивная эмфизема.

В связи с генерализованной виремией во внутренних органах появляются следующие изменения: в печени, почках, сердце дистрофические изменения паренхиматозных клеток, полнокровие сосудов, интерстициальное (межуточное) воспаление. Иногда может возникнуть гломерулонефрит. Возможны серозный менингит, гриппозный энцефалит; в ганглиях симпатической и парасимпатической части вегетативной нервной системы возникают дистрофические изменения нейронов, мелкие кровоизлияния. Встречается тромбофлебит, тромбартериит.

ДИФТЕРИЯ

• **Дифтерия** (от греч. diphthera — пленка) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественно фибринозным воспалением в очагах фиксации возбудителя и общей интоксикацией.

Болеют дифтерией чаще дети в возрасте до 5 лет. В последние годы благодаря массовой противодифтерийной иммунизации детей заболевание среди них стало редким. Однако в настоящее время резко возросла заболеваемость дифтерией среди взрослых, в Москве она составляет в ноябре—декабре 78 наблюдений в неделю, что обусловлено отсутствием специфической профилактики во взрослых коллективах.

Источником инфекции является больной человек или бактерионоситель. Дифтерия — типичный антропоноз. Заболевание возникает в виде небольших вспышек или спорадических случаев. Основным путем передачи является воздушно-капельный, однако известна также передача инфекции контактным путем.

Этиология и патогенез. Возбудитель дифтерии открыт в 1884 г. Имеет характерную морфологию. Относится к семейству коринебактерий, выделяет экзотоксин, который легко разрушается при нагревании. Сам возбудитель хорошо сохраняется при комнатной температуре. Показано, что сухие дифтеритические пленки при комнатной температуре могут содержать вирулентный возбудитель в течение 7 мес. Инкубационный период при дифтерии равен 2—10 дням. Входными воротами для бактерии являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже поврежденные кожные покровы. Дифтерийные бактерии размножаются в месте входных ворот, в крови обычно не встречаются. Образующийся в большом количестве экзотоксин обладает следующими свойствами: некротическим действием на ткани, вазопаралитическим действием с резким повышением проницаемости стенок сосудов, нейротропным действием. В результате в месте входных ворот развивается некроз эпителия и тканей, глубина которого определяется тяжестью заболевания. Формируется фибринозная пленка, содержащая большое количество бактерий. Общее действие экзотоксина проявляется поражением сердечно-сосудистой, нервной систем и надпочечников. Такое сочетанное действие ведет к гемодинамическим нарушениям. Возможна сенсibilизация организма к дифтерийному экзотоксину, следствием которой может быть развитие тяжелых токсических и гипертонических форм дифтерии.

Патологическая анатомия. Местные изменения локализуются в слизистой оболочке зева (дифтерия зева 80 %), гортани, трахеи и бронхов (20 %). Очень редко отмечается дифтерия носа, глаза, кожи, половых органов.

Дифтерия зева. Дифтерию зева называют также дифтерией глотки. Она характеризуется сочетанием выраженных местных и общих изменений. Местно на некротизированной слизистой оболочке миндалин образуются плотные желтовато-белые пленки, толщиной около 1 мм. В прилежащих участках слизистая оболочка полнокровная, с мелкими кровоизлияниями. Мягкие ткани шеи отечные, иногда отек распространяется на переднюю стенку грудной клетки. Воспаление имеет характер дифтеритического: глубокий некроз тканей миндалин и наличие плоского эпителия, выстилающего слизистую оболочку. Пленка долго не отторгается, что создает условия для всасывания экзотоксина, продуцируемого дифтерийными бактериями, который и вызывает тяжелую общую интоксикацию организма больного.

Общие изменения наиболее выражены в сердечнососудистой системе, периферической нервной системе, надпочечниках, почках. Развивается токсический миокардит: в кардиомиоцитах выражены жировая дистрофия и очаги миолиза, в стро-ме — отек, полнокровие сосудов, иногда инфильтрация лимфо-идными и гистиоцитарными клетками. При этом различают *альтернативную* и *интерстициальную формы миокардита*. Если миокардит приводит к смерти на 2-й неделе, то говорят о раннем параличе сердца при дифтерии. В исходе миокардита развивается диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, который может быть причиной внезапной острой сердечно-сосудистой недостаточности при физической нагрузке у реконвалесцентов.

В *мелких сосудах* развиваются фибриновые тромбы, обусловленные коагулопатическим действием экзотоксина.

В *нервной системе* изменения локализуются преимущественно в блуждающем нерве — в нижнем его узле (g. nodosum), в корешках спинного мозга, интраганглионарных нервных волокнах межпозвоночных дисков, диафрагмальном, языкоглоточном нервах. Развивается *паренхиматозный неврит* с распадом миелина осевых цилиндров. В ганглиях возникают дистрофические изменения клеток вплоть до некроза. Все эти изменения достигают максимума спустя 1,5—2 мес и являются причиной поздних параличей.

В органах хромаффинной системы и прежде всего в *надпочечниках* отмечаются дистрофия и некроз клеток в мозговом и корковом веществе, мелкие кровоизлияния в стро-ме. Все это приводит к снижению образования адреналина и обуславливает склонность таких больных к коллапсу.

В *почках* чаще всего развивается некроз нефроцитов главных отделов нефрона и формируется острая почечная недостаточность.

В *лимфатических узлах, селезенке, костном мозге* выражены явления гиперплазии лимфоидно-гланн, в центре фолликулов может отмечаться кариорексис.

Дифтерия дыхательных путей. Характеризуется выраженными местными изменениями в гортани, трахее и крупных бронхах и незначительной общей интоксикацией. На слизистой оболочке развивается крупозное воспаление. Образующаяся пленка легко отделяется, так как цилиндрический эпителий непрочен связан с подлежащей тканью и некроз поверхностный. В результате отделения фибриновых пленок, содержащих микроорганизмы, всасывания экзотоксина не происходит, поэтому явления интоксикации выражены слабо и общие изменения не выражены. Однако отделяющиеся пленки могут обтурировать просвет дыхательных путей, в результате чего возникает истинный круп. Распространение процесса на мелкие бронхи приводит к нисходящему крупу и очаговым пневмониям.

Осложнения связаны главным образом с интубацией и трахеостомией и обусловлены присоединением вторичной инфекции.

СКАРЛАТИНА

• **Скарлатина** (от итал. scarlatuin — багровый) — острое инфекционное заболевание стрептококковой природы с местными воспалительными изменениями в зеве и экзантемой.

Скарлатиной в основном болеют дети в возрасте 3—12 лет. Заражение происходит воздушно-капельным путем, хотя возможно также заражение через различные предметы и продукты питания. Типичный антропоноз. Заболевание отмечается в виде спорадических случаев и небольших эпидемических вспышек преимущественно в детских коллективах. Для скарлатины характерна периодичность эпидемических вспышек среди населения, которая составляет 5—6 лет.

Этиология и патогенез. Возбудителем является гемолитический стрептококк группы А, обладающий специфическим эритрогенным токсином. Серологически различают типы 1—4. Воз-

будитель, попав на слизистую оболочку зева, размножается, продуцируя эндотоксин. Все последующие местные и общие изменения обусловлены развивающимся токсикозом.

На слизистой оболочке зева возникает воспаление, присоединяется регионарный лимфаденит. Формируются первичный скарлатинозный аффе́кт и первичный скарлатинозный комплекс. Локализация первичного аффе́кта вне миндалин получила название экстрабукаральной скарлатины. Циркуляция в крови эндотоксина и стрептококка определяет появление антител и общие изменения: экзантему, температуру, интоксикацию. В начале 2-й недели болезни (первый период) происходит сенсibilизация организма к стрептококку и, начиная со 2—3-й недели, развивается инфекционно-аллергический период (второй период). Аллергические реакции представлены в суставах, сосудах, сердце и коже.

Патологическая анатомия. Первый период. Этот период заболевания начинается с местных изменений: в зеве и на миндалинах определяется резкое полнокровие, переходящее на слизистую оболочку рта, языка, глотку — "пылающий зев", "малиновый язык". Миндалины резко увеличены, красного цвета - катаральная ангина. В дальнейшем в ткани миндалин возникают очаги некроза и развивается характерная для скарлатины *некротическая ангина*.

Очаги коагуляционного некроза в миндалинах окружены небольшой клеточной реакцией на фоне резкого полнокровия сосудов, кровоизлияний. При тяжелом течении некроз распространяется на мягкое небо, глотку, слуховую (евстахиеву) трубу, среднее ухо, лимфатические узлы и клетчатку шеи. Отторжение некротических масс сопровождается образованием язв на миндалинах. В шейных лимфатических узлах выражено резкое полнокровие, встречаются небольшие очаги некроза и миелоидная инфильтрация (лимфаденит).

Общие изменения обусловлены выраженной интоксикацией, которая проявляется прежде всего экзантемой (сыпью). Сыпь появляется со 2-го дня болезни, имеет мелкоочечный характер, ярко-красный цвет, покрывает всю поверхность тела, за исключением носогубного треугольника. В коже отмечаются полнокровие, отек, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В поверхностных слоях эпидермиса имеются вакуолизация клеток, паракератоз с последующим некрозом. В дальнейшем участки некроза отторгаются и возникает характерное пластинчатое шелушение кожи на 2—3-й неделе заболевания.

В *печени, почках, миокарде* выявляются белковая и жировая дистрофия, интерстициальное (межуточное) воспаление. В *селезенке*, лимфоидных фолликулах кишечника определяются острая гиперплазия лимфоидной ткани и миелоидная метаплазия. В *головном мозге* и *ганглиях* вегетативной нервной системы выражены расстройства кровообращения и дистрофические изменения нервных клеток.

Тяжелая септическая форма скарлатины характеризуется выраженными гнойно-некротическими изменениями в области зева с развитием заглоточного абсцесса, гнойного отита, гнойного остеомиелита височной кости, гнойного этмоидита (интраканаликулярное распространение инфекции), гнойно-некротического лимфаденита, флегмоны (мягкой или твердой) шеи. Флегмона может в некоторых случаях привести к аррозии крупных сосудов на шее и смертельному кровотечению. Переход гнойных процессов с височной кости или околоносовых пазух обуславливает развитие абсцесса мозга или гнойного менингита. Иногда эта форма скарлатины заканчивается септикопиемией.

Тяжелая токсическая форма скарлатины проявляется выраженной общей интоксикацией. В зеве отмечается резкая гиперемия, захватывающая даже пищевод, выражены гиперплазия лимфоидной ткани и дистрофия в различных органах, резкое расстройство кровообращения. Больные при этой форме погибают на 2—3-й день заболевания.

Второй период. Развивается на 3—5-й неделе заболевания. Этот период называется аллергическим. Он бывает не у всех больных. Основными проявлениями данного периода служат острый или хронический гломерулонефрит, серозные артриты, бородавчатый эндокардит, различные васкулиты.

Осложнения. Зависят главным образом от гнойно-некротических изменений в первый период. В настоящее время они почти не встречаются, однако участились проявления второго периода: гломерулонефрит, артриты и др.

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

• *Менингококковая инфекция* — острое инфекционное заболевание, вызываемое менингококком и проявляющееся в следующих основных формах: назофарингит, гнойный менингит, менингококкемия.

Заболевание наблюдается преимущественно у детей, однако болеют и взрослые. Путь распространения воздушно-капельный. Восприимчивость населения к инфекции 1 %. Эпидемические вспышки наблюдаются с периодичностью 10—20—30 лет, начинаются обычно в осенне-зимнем периоде. Это заболевание — типичный антропоноз, источником инфекции является больной или бактерионоситель.

Этиология и патогенез. Возбудитель открыт в 1887 г. Имеет характерный вид: диплококк в форме кофейного зерна. Серологически различают 4 типа менингококка. Он очень чувствителен к химическим и физическим факторам, погибает в течение нескольких часов при комнатной температуре. Вырабатывает эндотоксин и гиалуронидазу (фактор проницаемости). Эндотоксин обладает следующим действием на организм человека: нарушает свертывание крови и определяет развитие тромбгеморрагического синдрома, повреждает эндотелий с развитием васкулитов и возникновением фибриноидных некрозов в стенке сосудов, стимулирует выброс катехоламинов и антиоксидаз, следствием чего являются дистрофические изменения в органах и тканях, повышает проницаемость мембран, вызывая электролитные нарушения. Перечисленные свойства эндотоксина определяют особенности заболевания. Возбудитель, попав на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, с помощью гиалуронидазы проникает через слизистый барьер в кровь. Преодолев гематоэнцефалический барьер, он локализуется в мягких мозговых оболочках, вызывая развитие гнойного менингита. В зависимости от состояния иммунной реактивности организма менингококк может вызвать сепсис, получивший название "менингококкемия".

В настоящее время выделяют следующие **клинико-морфологические формы** менингококковой инфекции: локализованные — острый назофарингит, менингококковая пневмония, генерализованные — менингококкемия, гнойный менингит, менингоэнцефалит, смешанная форма.

Патологическая анатомия. Острый назофарингит характеризуется катаральным воспалением глотки и слизистых оболочек носа, проявляющимся отеком и гиперемией, обильным образованием серозного или слизистого экссудата. Диагноз менингококковой инфекции ставится либо бактериоскопически, либо бактериологически.

Менингококковая пневмония — острая бронхопневмония, характеризующаяся эндобронхитами, полнокровием сосудов стенки бронхов и межальвеолярных перегородок, в просвете бронхов образуется серозно-сосудистый экссудат с примесью нейтрофильных лейкоцитов, а в просвете альвеол — серозный экссудат с большим количеством нейтрофильных лейкоцитов. Диагноз уточняется только при бактериологическом исследовании. Обе эти формы имеют большое эпидемическое значение, так как они чаще всего являются началом эпидемических вспышек заболевания у населения.

Гнойный менингит поражает мягкие мозговые оболочки, которые с первых суток становятся резко полнокровными, пронизаны серозным экссудатом. К началу 3-х суток в экссудате появляется большое количество нейтрофильных лейкоцитов и экссудат приобретает гнойный вид. В дальнейшем вследствие высокой проницаемости стенок сосудов образуется фибринозный экссудат. Гнойный процесс захватывает лобные, височные, теменные доли головного мозга в виде "чепчика". В дальнейшем гнойный процесс переходит на оболочки спинного мозга. Характерно развитие в сосудистых сплетениях мозга и эпидиме гнойного эпидимита и пиоцефалита. Сосуды мягкой мозговой оболочки полнокровные, имеется множество мелких кровоизлияний. Осложнением гнойного менингита является гидроцефалия, которая возникает при организации экссудата и облитерации срединного и бокового отверстий IV желудочка и затруднении циркуляции жидкости.

Менингоэнцефалит проявляется гнойным воспалением мягких мозговых оболочек и периваскулярным гнойным воспалением ткани мозга. Дистрофические изменения сопровождаются резким полнокровием нейронов диапедезными кровоизлияниями.

Менингококкемия представляет собой вариант сепсиса — септицемии или септикопиемии, вызванного менингококком. Характеризуется генерализованным поражением сосудов, суставов, паренхиматозных органов, надпочечников и почек. На коже характерны геморрагическая сыпь, множественные кровоизлияния на слизистых и серозных оболочках. В суставах — серозные артриты, при затянувшемся течении возможно их нагноение. В мягкой мозговой оболочке — серозный менингит. В надпочечниках развиваются массивные кровоизлияния и очаги некроза, вызывающие острую надпочечниковую недостаточность — синдром Уотерхауса—Фридериксена. В почках возможен некротический нефроз. Иридоциклит и увеит имеют обычно гнойный характер. Длительность заболевания 24—48 ч. Как правило, болезнь заканчивается летально.

Тестовые задания.

1. К каким семействам относятся РНК-содержащие вирусы, вызывающие ОРВИ:

- А) Paramyxoviridae
- Б) Picornaviridae
- В) Coronaviridae
- Г) Reoviridae

2. Представители какого семейства ДНК-содержащих вирусов вызывают ОРВИ:

- А) Poxviridae
- Б) Rhabdoviridae
- В) Herpesviridae
- Г) Adenoviridae

3. Продолжительность иммунитета после перенесенной ОРВИ (кроме гриппа):

- А) сохраняется пожизненно
- Б) сохраняется 10 лет
- В) сохраняется 3 года
- Г) практически не формируется

4. Свойства вирусов гриппа

- А) имеют гемагглютинин
- Б) имеют суперкапсид
- В) имеют нейраминидазу
- Г) ДНК-содержащие

5. Какие антигенные варианты вируса гриппа Вы знаете:

- А) В (H2N2)
- Б) А (H3N2)
- В) А (H4N2)
- Г) А (H1N1)

1. Методы диагностики гриппа:

- А) микроскопический (обнаружение вируса в световом микроскопе)
- Б) ПЦР
- В) аллергический
- Г) серологический (поиск антител)

2. Препараты для лечения гриппа:

- А) химиопрепараты
- Б) иммуноглобулины
- В) интерферон
- Г) бактериофаг

3. Препараты для профилактики гриппа:

- А) живая вакцина
- Б) интерферон
- В) химиопрепараты
- Г) убитая вакцина

4. Продолжительность иммунитета после перенесенного гриппа:

- А) не формируется совсем
- Б) сохраняется 3 года
- В) сохраняется 5 лет
- Г) пожизненный

5. К какому семейству относятся вирусы гриппа:

- А) Orthomyxoviridae

Б) Paramyxoviridae

В) Poxviridae

Г) Picornaviridae

УСТАНОВИТЕ, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ I, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ II И ЕСТЬ ЛИ МЕЖДУ НИМИ СВЯЗЬ

1. Для лечения ОРВИ нецелесообразно назначать антибиотики, потому что

Наибольшее количество интерферона вырабатывается при температуре тела 38-39⁰С

2. Специфическая профилактика ОРВИ (за исключением гриппа и аденовирусной инфекции) не проводится, потому что

Возбудители ОРВИ характеризуются очень высокой изменчивостью антигенной структуры

3. Химиопрепараты используют для лечения больного гриппом в первые дни болезни, потому что

Ремантадин, адопромин действуют на стадию депротенинизации вируса гриппа

4. Специфическая профилактика гриппа малоэффективна, потому что

Вирусы гриппа характеризуются высокой антигенной изменчивостью.

5. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы гриппа серотипа А, потому что

Вирусы гриппа серотипа А вызывают спорадические случаи заболевания

Практическое занятие № 3. Вирусные зоонозные инфекции

ЗООНОЗЫ

Зоонозы - инфекционные болезни, резервуаром возбудителя которых являются животные. Это большая группа инфекционных болезней, насчитывающая более 190 нозологических форм и включающая в себя, в том числе, и такие особо опасные инфекции как чума, сибирская язва, геморрагические лихорадки, в том числе с почечным синдромом (ГЛПС). В Российской Федерации эпизоотическая обстановка остаётся напряженной: ежегодно в стране регистрируют до 30 тыс. заболеваний ГЛПС, клещевым энцефалитом, клещевым боррелиозом, туляремией, сальмонеллезом. Несмотря на то, что многие зоонозные инфекции отличается ограниченная распространенность, значимость их определяют тяжесть клинического течения и высокая летальность (в среднем от 3 до 35%, а при бешенстве - 100%), а также большие затраты на лечение и проведение противоэпидемических мероприятий.

Организм человека служит для возбудителей зоонозов неспецифическим хозяином, заражение его происходит эпизодически и, как правило, человек становится для них биологическим тупиком. Являясь иногда источником инфекции, человек никогда не служит резервуаром возбудителей зоонозов.

По этиологии зоонозы делятся на несколько групп:

- бактериальные (сальмонеллез, сибирская язва, чума, кампилобактериоз, бруцеллез, туляремия и др.);
 - вирусные (бешенство, геморрагические лихорадки, ящур и др.);
 - риккетсиозы (лихорадка Ку, клещевой риккетсиоз и др.);
 - спирохетозы (иксодовый клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз);
 - гельминтозы (трихинеллез, эхинококкоз, дифиллоботриоз, описторхоз и др.);
 - протозойные болезни (лейшманиоз);
- прионные (болезнь Крейцфельда - Якоба, скрепи и др). Эпидемиологическую опасность для людей представляет большой круг
- животных: *дикие* — при бешенстве (волки, лисицы, енотовидные собаки, хорьки и др.), туляремии (зайцы, ондатры, водяные крысы и др.), *сельскохозяйственные* — при бруцеллезе (коровы, козы и др.), орнитозе (птицы), *домашние* — при токсоплазмозе (кошки) и т. д.
- Э.Н. Шлиховым предложена классификация зоонозов, в основе которой лежит приуроченность возбудителей зоонозных инфекций к определенным группам животных.

С этих позиций различают три группы зоонозов:

- зоонозы диких животных;
- зоонозы домашних животных;
- зоонозы синантропных животных.

Для возбудителей зоонозов характерны пластичность, полиадаптивность, полипатогенность и политропность. Резервуар возбудителей зоонозов - популяции определенных видов животных. Например, чумная палочка циркулирует в природе благодаря существованию эпизоотий среди различных видов грызунов (крыс, сурков, сусликов, тарбаганов, песчанок и др.). В то же время, являясь во многих случаях истинными паразитами сравнительно небольшого количества видов, возбудители зоонозов способны поражать очень большое число позвоночных. Так, естественное носительство возбудителей туляремии обнаружено у 64 видов позвоночных. Высокая экологическая пластичность позволяет возбудителям иметь разных хозяев и легко допускает их смену. Возбудителей зоонозов отличает полигостальность - способность использовать в качестве хозяев наиболее многочисленных в конкретной экологической системе животных (грызунов, зоо- и фитопланктон в водоемах и т.д.).

У возбудителей зоонозов тропность к отдельным органам и тканям выражена слабее, чем у возбудителей антропонозов, что определяет их политропность и полипатогенность. Эти свойства обеспечивает непрерывность циркуляции возбудителя в природе.

По локализации возбудителя в организме животного зоонозы делят на:

- **кишечные;**
- **инфекции дыхательных путей;**
- **кровяные инфекции (трансмиссивные зоонозы);**
- **инфекции наружных покровов.**

Наиболее часто возбудитель зоонозов локализуется в крови у животных.

Жизнедеятельность многих диких животных и в ряде случаев кровососущих членистоногих приурочена к определенным территориям, где и формируются *природные очаги болезней*.

Основные положения учения о природной очаговости инфекционных болезней человека были изложены Е.Н. Павловским в 1939 году.

1. *Природные очаги инфекционных болезней возникают и длительно существуют вне зависимости от человека в результате эволюционно сложившихся межвидовых взаимоотношений биоценозов (патогенный паразит, животные-доноры, животные-реципиенты); территориально они связаны в определенными участками географического ландшафта, т.е. с его биологическими топами.*

2. *Заражение восприимчивого человека сопряжено с пребыванием, его без специальной защиты на территории природного очага только в то время, когда он находится в валентном состоянии, т.е. в период эпидемиологической активности зараженных животных-хозяев и членистоногих-переносчиков.*

3. *Сельскохозяйственные (одомашненные) животные и синантропные грызуны могут служить звеном перехода некоторых природно-очаговых инфекций из дикой природы к человеку.*

Территории распространения заболеваний — *нозоареалы*. Все инфекционные болезни по особенностям их территориального распространения и типу нозоареала можно объединить в 2 группы: с глобальным и региональным распределением. Региональное распространение свойственно, прежде всего, природноочаговым инфекциям. Частота посещения человеком природных очагов в связи с социальными моментами и определяет заболеваемость людей.

Заболевания домашних животных (бруцеллез, сибирская язва и др.) формируют так называемые *антропоургические очаги* зоонозов. Человек, вместе с домашними животными, приближаясь или вторгаясь в зону обитания диких животных, невольно способствует включению в эпизоотологический процесс своих домашних животных, а это создает угрозу здоровью людей (лептоспироз, бешенство).

Синантропные животные (крысы, домовые мыши, голуби и др.) либо сами страдают и вовлечены в эпизоотический процесс (орнитоз), либо являются связующим звеном между эпизоотиями среди диких животных и человеком. Таким образом, проявление эпидемического процесса при зоонозах зависит от особенностей эпизоотического процесса (зависимый эпизоотический процесс).

Эволюционно сформировавшаяся система перемещения паразита из одной особи хозяина в другую, обеспечивающая сохранение паразитического вида в природе, определяет опасность заражения человека, мощность механизма передачи (трансмиссивный, контактный, фекально-оральный, аэрозольный), разнообразие путей передачи инфекции.

Риск заражения многими зоонозами имеет выраженную социальную и профессиональную специфику: заболеваемость сельского населения выше, чем городского.

Система эпидемиологического надзора, профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении инфекций домашних и синантропных животных:

- организация эпизоотолого-эпидемиологического надзора (объединение усилий ветеринарной и медицинской службы);
- слежение за уровнем и динамикой зоонозных заболеваний, поражающих население определенной территории;
- ветеринарный контроль пищевых продуктов животного происхождения;
- наблюдение за популяцией возбудителя с изучением их молекулярно-генетических характеристик;
- дезинсекция и дератизация;
- вакцинация групп риска (при наличии системы специфической профилактики);
- экстренная профилактика.

Система эпидемиологического надзора, профилактические и противоэпидемические мероприятия при природноочаговых зоонозах:

- организация эпидемиологического надзора с учетом специфики нозологической формы зоонозной болезни (чума, клещевой энцефалит и др.), с учетом краевых особенностей жизни населения и территории, на которой осуществляется надзор;

- вакцинация групп риска; экстренная профилактика;
- экстренная профилактика;
- санитарно-просветительная работа среди населения.

Сальмонеллез

Сальмонеллез - острая зоонозная инфекция, характеризующаяся поражением органов пищеварения с развитием интоксикации и водно-электролитных нарушений.

Возбудители - грамотрицательные палочки рода *Salmonella* семейства Enterobacteriaceae, объединяющего более 2300 сероваров. В эпидемиологическом отношении для человека наиболее значимы *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. heidelberg* и некоторые другие. Сальмонеллы длительно сохраняются во внешней среде: в воде - до 5 мес, в мясе - до 6 мес, в сливочном масле - до 4 мес, в яичном порошке - до 9 мес, в молочных продуктах - до 1 мес, в почве - до 18 мес. При температуре 70 °С погибают в течении 5-10 мин., при варке яиц сохраняют жизнедеятельность в течение 4 минут. В некоторых продуктах (молоко, мясо) сальмонеллы не только способны сохраняться, но и размножаться. Чувствительны к дезинфектантам, однако известны госпитальные штаммы, отличающиеся множественной устойчивостью к антибиотикам и дезсредствам.

Резервуар и источники инфекции - сельскохозяйственные и дикие животные и птицы (больные и носители). Заражение человека происходит при уходе за животными, забое, употреблении инфицированного мяса, молочных продуктов, яиц. Человек может быть источником инфекции, особенно в условиях стационара.

Инкубационный период болезни - от 2х часов до 2 - 3 дней, в среднем 12 - 24 часа. Длительность заразного периода определяет срок и характер болезни: у животных - до нескольких месяцев, у человека - от нескольких дней до 3 недель, реконвалесцентное носительство - до 1 года.

Механизм передачи - фекально-оральный, основной путь передачи - пищевой, возможны водный и контактно-бытовой пути, а также воздушно-пылевой.

Естественная восприимчивость высокая, зависит от дозы возбудителя, особенностей его биологических свойств, а также от состояния восприимчивого организма. Постинфекционный иммунитет сохраняется менее года.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, сальмонеллез регистрируется в виде спорадической заболеваемости и вспышек, заболеваемость составляет 30 - 80 на 100 тыс населения. Самый высокий интенсивный показатель заболеваемости отмечен среди детей раннего возраста. Отмечается рост заболеваемости в летнее время.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Основу профилактики сальмонеллеза составляют ветеринарно-санитарные мероприятия, соблюдение санитарно-гигиенических правил хранения и приготовления пищевых продуктов, бактериологическое обследование лиц, поступающих на работу в ЛПУ, ДДУ, предприятия пищевой промышленности. Средства специфической профилактики отсутствуют.

Госпитализируют больных по клиническим и эпидемическим показаниям. Выписывают из стационара после клинического выздоровления и отрицательного бакпосева кала, проведенного через 2 дня после окончания лечения, для декретированной группы - после 2-кратного

отрицательного бакпосева. При установлении бактерионосительства свыше 3 месяцев дети до 3х лет не допускаются в детские ясли, дома ребенка, дети старше 3х лет допускаются в коллективы, но им запрещается дежурства на пищеблоках, декретированные лица отстраняются от работы по специальности на срок не менее 1 года.

Для контактных лиц разобщение не применяют: детей и лиц, относящихся к декретированным группам, подвергают однократному бактериологическому обследованию. В случае госпитальной вспышки на отделение накладывается карантин, прием новых больных до купирования вспышки прекращается. Дезинфекционные мероприятия направлены на обеззараживание выделений больных, постельных принадлежностей, посуды, предметов ухода за больными, уборочного инвентаря.

Экстренная профилактика в случае длительного внутрибольничного очага инфекции проводится лечебным бактериофагом сальмонеллезных групп AB-CDE.

Сибирская язва

Сибирская язва - острая зоонозная инфекция, протекающая с выраженной интоксикацией, образованием карбункулов на коже или в виде сепсиса.

Возбудитель - факультативно-анаэробная неподвижная грамположительная спорообразующая капсулированная бактерия *Bacillus anthracis* рода *Bacillus* семейства *Bacillaceae*. Патогенность определяют наличие капсулы и синтез экзотоксина. Вегетативные формы сибиреязвенной палочки не устойчивы во внешней среде, быстро погибают при нагревании, кипячении, под действием обычных дезсредств. Споры очень устойчивы во внешней среде, в почве сохраняются десятки лет, при 110 °С гибнут лишь через 5-10 минут, под действием 1% раствора формалина и 10% раствора NaOH - через 2 часа.

Резервуар и источник инфекции - травоядные животные (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды, свиньи и др.). Период заразности источника равен периоду болезни животных, в течение которого они выделяют возбудителей с мочой, калом, кровью. Среди животных важное значение имеет *алиментарный путь* передачи возбудителя (при поедании кормов и питье воды, загрязненных спорами сибирской язвы); *трансмиссивный путь* реализуется через укусы мух-жигалок и слепней. Продукты переработки животного сырья опасны в течение многих лет. Больной человек не представляет опасности для окружающих.

Инкубационный период - от нескольких часов до 8 дней, в среднем 2 -3 дня.

Механизм передачи разнообразный, наиболее часто контактный (через поврежденные кожные покровы, микротравмы слизистых). Заражение происходит при уходе за больным животным, забое, разделке туш, кулинарной обработке мяса, работе с животным сырьем; крайне редко заражение происходит пищевым и воздушно-пылевым путями.

Естественная восприимчивость людей невысокая (около 20%) при контактном механизме передачи и практически всеобщая при воздушно-пылевом пути. У переболевших формируется стойкий иммунитет.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, заболевания чаще регистрируют в регионах с развитым животноводством. Сезонность летне-осенняя. Случаи сибирской язвы регистрируются в виде sporadicческой заболеваемости и вспышек.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Эпиднадзор направлен на выявление групп и времени риска, осуществляют активное наблюдение за заболеваемостью с/х животных и лиц из групп риска, проводят регистрацию, учет и расследование всех случаев заболевания.

Профилактические мероприятия включают в себя ветеринарные и медико-санитарные мероприятия (выявление неблагополучных по сибирской язве пунктов, плановая иммунизация животных, контроль за состоянием скотомогильников, пастбищ, животноводческих объектов; выявление и госпитализация больных, вакцинопрофилактика).

Иммунопрофилактику осуществляют двукратным введением живой вакцины с интервалом 21 день 1 раз в год среди лиц определенных профессий. Профилактическую дезинфекцию проводят в стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктах и животноводческих предприятиях 2 раза в год.

Больных госпитализируют в инфекционный стационар, диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано. За контактными устанавливают клиническое наблюдение до ликвидации очага.

Экстренная профилактика показана в течение первых 5 дней контакта людям, контактировавшим с инфицированным материалом; для этого применяют антибиотики (пенициллины, тетрациклины или другие).

Трупы умерших от лабораторно подтвержденной сибирской язвы вскрытию не подвергают, гроб выстилают целлофановой пленкой. Подвергшиеся вскрытию трупы хоронят в гробах, на дно которых насыпают слой хлорной извести. В очаге проводят дезинфекцию.

Бруцеллез

Бруцеллез - зоонозное инфекционно-аллергическое заболевание, протекающее с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной и половой систем.

Возбудитель - аэробные грамотрицательные бактерии рода *Brucella*, состоящего из 6 видов. Для человека наиболее опасны: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*. Бруцеллы обладают высокой инвазивностью, могут проникать через неповрежденные слизистые; устойчивы во внешней среде: в воде сохраняются свыше 2 месяцев, в мясе - 3 мес, в шерсти - до 4 мес; погибают при нагревании до 60 С - через 30 мин., при кипячении - моментально, чувствительны к растворам дезсредств.

Резервуар и источник инфекции - травоядные животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, северные олени, лошади, верблюды и др.), они выделяют возбудитель с молоком, мочой, калом, околоплодной жидкостью.

Инкубационный период - от одной недели до нескольких месяцев, в среднем 4 недели.

Механизм передачи возбудителя - чаще фекально-оральный, возможны контактно-бытовой, аэрозольный (ингаляция воздушно-пылевой смеси, работа с лабораторными культурами) и вертикальный механизмы, возможно заражение детей при кормлении грудным молоком. Наибольшую опасность представляют сырые молочные продукты, мясо и сырье. Естественная восприимчивость людей высокая. Постинфекционный иммунитет длится 6-9 мес. Повторные заболевания наблюдают в 2 - 7% случаев.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, заболевания чаще регистрируют в регионах с развитым животноводством. Сезонность весенне-летняя. Случаи сибирской язвы регистрируются в виде sporadicческой заболеваемости и вспышек.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Эпиднадзор направлен на выявление групп и времени риска, осуществляют активное наблюдение за заболеваемостью с/х животных и лиц из групп риска, проводят регистрацию, учет и расследование всех случаев заболевания.

Персонал, занятый работой с животными, и поголовье животных в неблагополучных районах систематически обследуют на бруцеллез с помощью серологических и аллергологических тестов. В эндемичных районах проводят активную иммунопрофилактику бруцеллеза животных введением живой вакциной. Прививкам подлежат также работники животноводства. Госпитализация больных только по клиническим показаниям, диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение 2 лет после клинического выздоровления. Контактные подлежат клинико-лабораторному обследованию каждые 3 месяца. Экстренную профилактику проводят антибиотиками.

Чума

Чума - острая трансмиссивная инфекция с тяжелой интоксикацией и серозно-геморрагическим воспалением в лимфатических узлах, легких и других органах, а также возможным развитием сепсиса.

Возбудитель - грамотрицательная факультативно-анаэробная бактерия *Yersinia pestis* рода *Yersinia* семейства *Enterobacteriaceae*. Содержит более 30 антигенов, экзо- и эндотоксины, капсулы и антигены защищают бактерии от фагоцитов, обеспечивая внутриклеточное размножение. Возбудитель хорошо сохраняется в экскретах больных и объектах окружающей среды (в гное бубона - до 1 мес, в трупах животных и людей - до 2 мес); чувствителен к солнечным лучам, атмосферному кислороду, повышенной температуре, дезинфектантам; хорошо переносит низкие температуры, замораживание.

Резервуар и источник инфекции - дикие и синантропные грызуны (сурки, суслики, песчанки, полевки, пищухи и др.; синантропные крысы - серая и черная). Имеются данные о роли верблюдов, собак и кошек как источников инфекции для человека. Больной человек является источником инфекции в случае легочной формы чумы, септицемии (через заражение блох), при

непосредственном контакте с содержимым чумного бубона. Больной человек (с легочной и септической формами) заразен в период разгара болезни и реконвалесценции.

Инкубационный период - от нескольких часов до 8 дней, в среднем 1 – 2 дня.

Механизм передачи возбудителя - чаще трансмиссивный (через блох); возможны контактный (через поврежденную кожу и слизистые оболочки), аэрозольный (легочная форма чумы, работа с лабораторными культурами) и алиментарный (при употреблении в пищу мяса) пути передачи возбудителя. Переносчиками возбудителя являются блохи и клещи, поддерживающие эпизоотический процесс в природе. Заразность блох сохраняется около 7 недель, а по некоторым данным - до 1 года. Человек заражается не столько при укусе блохи, сколько при втирании в кожу ее фекалий или срыгивающих масс.

Естественная восприимчивость людей очень высокая. Повторные заболевания протекают не менее тяжело.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, в РФ зарегистрировано 12 природных очагов чумы. Различают два вида природных очагов: очаги «дикий» и очаги крысиной чумы. В природных очагах чума проявляется в виде эпизоотии среди грызунов и зайцеобразных. Заражение от спящих зимой грызунов происходит в теплое время года, от не спящих зимой грызунов и зайцеобразных заражение имеет два сезонных пика, что связано с периодами размножения зверьков.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Объем, характер и направленность профилактических мероприятий определяет прогноз эпизоотической и эпидемической обстановки по чуме в конкретных природных очагах с учетом данных слежения за заболеваемостью во всех странах мира. Мероприятия по предупреждению завоза чумы из-за рубежа регламентируют международные медико-санитарные правила и соответствующие «Санитарные правила по охране территории России от завоза опасных инфекционных болезней». При выявлении эпизоотии проводят дератизацию и дезинсекцию. Синантропных грызунов истребляют без выявления среди них больных чумой, если их численность превышает 15% попадаемости в ловушки. Специфическая профилактика проводится живой вакциной. Вакцинации подлежат лица, постоянно находящиеся в зоне очага, работники противочумных учреждений. Все ЛПУ должны иметь на случай выявления больного чумой определенный запас медикаментов и средств личной защиты и профилактики, а также схему оповещения персонала и передачи информации по вертикали.

При выявлении больного чумой принимают срочные меры для локализации и ликвидации очага. Карантин вводят решением Чрезвычайной противоэпидемической комиссии, охватывая им всю территорию очага. Больных госпитализируют в специально организованные госпитали. Выписывают больных при бубонной форме чумы не ранее 4 нед., при легочной - 6 нед. со дня клинического выздоровления и отрицательных результатов бактериологического исследования. За переболевшим устанавливают медицинское наблюдение в течение 3 мес. В очаге проводят текущую и заключительную дезинфекцию. Контактные подлежат изоляции, медицинскому наблюдению в течение 6 дней, профилактике антибиотиками.

Туляремия

Туляремия - острое инфекционно-очаговое заболевание, сопровождающееся интоксикацией и поражением лимфатических узлов, кожных покровов, глаз, зева и легких.

Возбудитель - грамотрицательные аэробные капсулированные бактерии *Francisella tularensis* рода *Francisella* семейства *Brucellaceae*. Возбудитель устойчив во внешней среде: в воде при 4 °C сохраняет жизнеспособность 1 мес, на соломе и зерне при 0 °C - до 6 мес, при 20 - 30 °C - до 20 дней. Бактерии чувствительны к высокой температуре и дезсредствам (5% раствор фенола, раствор сулемы, 1-2% раствор формалина, 70% этиловый спирт). Для полного обеззараживания трупов инфицированных животных их следует выдерживать не менее 1 сут. в дезрастворе, после чего подвергать автоклавированию и сжиганию.

Резервуар и источник инфекции - дикие грызуны, зайцевидные, птицы, собаки, домашние животные. Инфицированность возбудителем туляремии пока обнаружена у 45 видов животных. Больной человек не опасен для окружающих.

Инкубационный период - от 1 до 30 дней, в среднем 3 - 7 дней.

Механизм передачи возбудителя - чаще трансмиссивный (клещи, комары, блохи, слепни и др.); возможны контактный (снятие шкур, сбор павших грызунов), аспирационный (вдыхание инфицированной пыли) и алиментарный (через инфицированные грызунами пищевые продукты и

воду) пути передачи возбудителя. Переносчиками возбудителя в природе являются клещи и другие кровососущие членистоногие, поддерживающие эпизоотический процесс.

Естественная восприимчивость людей очень высокая (100%).

эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, преимущественно встречается в умеренном климатическом поясе Северного полушария. Широкое распространение возбудителя в природе, вовлечение в его циркуляцию большого числа теплокровных животных и членистоногих, обсемененность различных объектов окружающей среды определяют характеристику эпидемического процесса. Выделяют различные типы очагов, каждому из которых соответствуют свои виды животных и кровососущих членистоногих. Среди заболевших преобладают мужчины (охотники, рыбаки, сельскохозяйственные рабочие). Характерна летне-осенняя сезонность. Заболеваемость носит спорадический и групповой характер. В отдельные годы отмечают локальные трансмиссивные, промысловые, сельскохозяйственные, водные и другие вспышки. Подъему заболеваемости способствуют сенокос и уборочные работы.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Объем профилактических мероприятий определяет прогноз эпизоотической и эпидемической обстановки по туляремии в конкретных природных очагах с учетом данных слежения за заболеваемостью, циркуляцией возбудителя среди животных и кровососущих членистоногих, контроль за состоянием иммунитета у людей. Основу профилактики составляют мероприятия по обезвреживанию источников инфекции, нейтрализации факторов передачи и переносчиков возбудителей, вакцинация угрожаемого контингента. Применяют репелленты, защитную одежду, ограничивают доступ непривитого населения на неблагополучные территории; большое значение имеют дератизационные и дезинсекционные мероприятия. Вакцинируют в плановом порядке и по эпидемиологическим показаниям, применяют живую аттенуированную вакцину, ревакцинацию осуществляют через 5 лет. Госпитализация больных только по клиническим показаниям, диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение 6 - 12 мес. после клинического выздоровления. Экстренную профилактику проводят антибиотиками, в жилище больного проводят дезинфекцию, обеззараживают только вещи, загрязненные выделениями больных.

Лептоспироз

Лептоспироз - острая природноочаговая инфекция, сопровождающаяся интоксикацией, геморрагическим синдромом, желтухой с преимущественным поражением почек, печени и нервной системы.

Возбудитель - аэробные подвижные спиралевидные бактерии *Leptospira interrogans* семейства *Leptospiraceae*. Выделяют более 230 сероваров (патогенные и сапрофитные). Возбудитель устойчив во внешней среде: в сухой почве сохраняется 2-3 часа, в заболоченной - до 280 суток, на пищевых продуктах - 1-2 дня; не теряют активности при замораживании. Бактерии чувствительны к действию солнечного света, высоким температурам (при 70 °C погибают в течение 10 сек.), высушиванию и дезсредствам (0,5% раствор фенола - 20 мин).

Резервуар и источник инфекции - грызуны (мыши, крысы), насекомоядные (ежи, землеройки), а также различные домашние животные и пушные звери, формирующие антропоургические очаги. У грызунов болезнь протекает хронически с выделением лептоспир в окружающую среду с мочой. Этиологическую структуру заболевания в каждом очаге определяет преобладающий в нем вид животных-хозяев.

Инкубационный период - от 2 до 30 дней, в среднем 7-10 дней.

Механизм передачи возбудителя - фекально-оральный (основной путь передачи - водный); возможен контактный механизм (при сельскохозяйственных работах).

Естественная восприимчивость людей высокая.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, преимущественно встречается в тропических странах. Заболевания часто имеют профессиональный характер (сельскохозяйственные рабочие). Характерна летне-осенняя сезонность. Заболеваемость носит спорадический и групповой характер (вспышки).

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Объем профилактических мероприятий определяет прогноз эпизоотической и эпидемической обстановки по лептоспирозу в конкретных природных очагах с учетом данных слежения за заболеваемостью. Основу профилактики составляют мероприятия по обезвреживанию источников инфекции (дератизация), нейтрализации факторов передачи (индивидуальные средства защиты, личная гигиена), вакцинация

угрожаемого контингента. Вакцинируют в плановом порядке и по эпидемиологическим показаниям, применяют живую вакцину, ревакцинацию осуществляют через 1 год.

Госпитализация больных только по клиническим показаниям, разобщение не проводят, карантин не устанавливают. Диспансерное наблюдение за переболевшими проводят в течение 6 мес. после клинического выздоровления. Экстренную профилактику проводят антибиотиками, в эпидемическом очаге проводят дератизацию, дезинфекцию.

Геморрагические лихорадки

Геморрагические лихорадки (ГЛ) - группа опасных острых лихорадочных природно-очаговых заболеваний вирусной этиологии. ГЛ характеризуются своеобразным поражением мелких кровеносных сосудов (универсальная капилляропатия) с нарушением проницаемости сосудистой стенки; геморрагическим синдромом; изменениями в ЦНС, периферической нервной системе и внутренних органах.

К вирусным ГЛ относят *геморрагическую Крымскую-Конго лихорадку, Омскую, лихорадку Марбург, Эбола, Ласса, желтую лихорадку, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и многие другие.*

ГЛ имеют общие признаки:

1. *Этиология.* Возбудители - РНК- и ДНК-геномные вирусы, тропные к эндотелию мелких кровеносных сосудов. Первая группа - арбовирусы - передаются через членистоногих. Вторая группа - робовирусы - постоянно циркулируют среди грызунов.
2. *Принадлежность к заболеваниям с природной очаговостью.* Заболевания регистрируют в определенных ареалах, ограниченных областями распространения источников и переносчиков возбудителей.
3. *Высокие контагиозность и летальность.*
4. *Общность патогенеза ГЛ* (нарушение проницаемости сосудов и развитие геморрагических проявлений).
5. *Геморрагический синдром.*
6. *Интоксикация.*
7. *Высокая летальность* (от 5 до 80%).
8. *Иммунитет.* После болезни формируется длительный и стойкий иммунитет.

Бешенство

Бешенство - вирусная зоонозная инфекция, передающаяся через укусы и слюну плотоядных, сопровождающаяся дегенерацией нейронов головного и спинного мозга, приводящая к параличу и летальному исходу.

Возбудитель - РНК-геномный вирус рода *Lissavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Хорошо переносит низкие температуры, но быстро погибает при кипячении, высушивании, под действием ультрафиолетовых лучей, 2% растворов хлорамина, лизола и карболовой кислоты.

Резервуар и источник инфекции - инфицированные животные (лисы, волки, собаки, кошки, летучие мыши, грызуны, крупный и мелкий рогатый скот, лошади и др.), они выделяют возбудитель со слюной, которая становится заразной за 8 - 10 дней до начала заболевания.

Инкубационный период - от 5 дней до 1 года, в среднем 10-60 дней.

Механизм передачи возбудителя - контактный, заражение человека происходит при укусах, реже при ослюнении больными бешенством животными.

Естественная восприимчивость людей не является всеобщей и во многом определяется тяжестью нанесенных повреждений и локализацией укуса.

Основные эпидемиологические признаки. Распространенность повсеместная, исключая Австралию и Антарктиду. В России выделяют природные, арктические и антропоургические очаги бешенства. Сезонность летне-осенняя.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Эпиднадзор включает организацию и проведение эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга. Профилактические мероприятия включают систематическую плановую борьбу с бешенством среди животных на основе массовых предохранительных прививок, уничтожение бешеных и бродячих собак; санпросветработу, проведение курса профилактической антирабической иммунизации.

При укусах, царапинах и ослюнении животными людей необходимо обильно промыть раны водой с мылом, обработать края раны 40 ~ 70% спиртом, наложить стерильную повязку. В медпункте назначается и проводится курс антирабической вакцинации по различным схемам

(вакцины РАБИВАК, КАВ, антирабический иммуноглобулин). Вакцинация против бешенства эффективна лишь при начале курса не позднее 14го дня от момента укуса.

Больных изолируют в отдельную палату. Обслуживающий персонал должен работать в защитной одежде. Проводится текущая и заключительная дезинфекция. Случаи выздоровления неизвестны.

Риккетсиозы

Риккетсиозы - группа острых трансмиссивных заболеваний, вызываемых риккетсиями. Они протекают с высокой лихорадкой, интоксикацией, поражением эндотелия кровеносных сосудов, ЦНС и внутренних органов. Риккетсии - граммотрицательные неподвижные микроорганизмы, не образующие спор. Они не стойки к нагреванию, моментально погибают при кипячении, чувствительны к антибиотикам, проникающим внутрь инфицированных клеток, т.к. являются внутриклеточными паразитами.

Классификация риккетсиозов (П.Ф. Здродовский, 1972)

1. *Вишно-блшинные риккетсиозы*: сыпной тиф, болезнь Брилла-Цинссера, крысиный сыпной тиф.
2. *Клещевые пятнистые лихорадки*: пятнистая лихорадка Скалистых гор, марсельская лихорадка, клещевой сыпной тиф Северной Азии.
3. *Краснотелковые клещевые лихорадки*: цуцугамуши.
4. *Пневмотропные риккетсиозы*: Ку-лихорадка.
5. *Пароксизмальные лихорадки*: волынская лихорадка.
6. *Риккетсиозы животных*.

В группу риккетсиозов относят также риккетсиозный ангиоматоз и эрлихиозы. Эпидемический сыпной тиф и волынская лихорадка являются антропонозами, остальные - зоонозы с природной очаговостью. За исключением Ку-лихорадки, для всех риккетсиозов характерен трансмиссивный механизм передачи.

Хламидиозы

- группа антропонозных и зоонозных инфекций, вызываемых хламидиями. Характеризуются острым или хроническим течением с поражением внутренних органов, лимфатических узлов, глаз, суставов, слизистых оболочек.

Возбудители относят к роду *Chlamydia* семейства *Chlamydiaceae*. Род включает 3 вида: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Хламидии занимают промежуточное положение между бактериями, риккетсиями и вирусами. От прочих бактерий хламидии и риккетсии отличает облигатный внутриклеточный паразитизм. Чувствительны к дезсредствам. К зоонозным хламидиозам относят орнитоз, генерализованный хламидиоз, атипичные пневмонии, артрит, пиелонефрит.

Источник инфекции - больные и носители. Хламидии паразитируют в организме человека, млекопитающих и птиц. Переносчиками являются вши, блохи, клещи.

Механизм передачи - аэрозольный и контактный.

Восприимчивость - высокая, иммунитет слабый.

Многообразие клинических форм хламидиозов и отсутствие у последних характерных патогномоничных симптомов представляют большие сложности для специалистов, изучающих эти заболевания.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Профилактические мероприятия включают борьбу с педикулезом (механические, физические и химические способы дезинфекции, специфическая вакцинопрофилактика против сыпного тифа); соблюдение санитарно-ветеринарных и личных санитарно-гигиенических правил.

Противоэпидемические мероприятия включают госпитализацию больных по клиническим и эпидемиологическим показаниям, при сыпном тифе перед госпитализацией проводят полную санитарную обработку с дезинсекцией одежды и белья.

За контактными с больным сыпным тифом устанавливают медицинское наблюдение в течение 25 дней (с момента санобработки). За лицами, подвергшимся риску заражения орнитозом, наблюдают 30 дней. Экстренную профилактику проводят доксициклином, тетрациклином, рифампицином.

Боррелиозы

Боррелиозы - это природноочаговые заболевания, которые вызываются спирохетами. Различают 1) - боррелиоз, связанный с нападением *иксодовых клещей* (*иксодовый клещевой боррелиоз*); 2) — боррелиоз, связанный с нападением *аргасовых клещей* (*клещевой возвратный*

тиф). Для нашей страны большее значение имеет **иксодовый клещевой боррелиоз, или Лайм-боррелиоз,**

Возбудитель - спирохеты рода *Borrelia*.

Источник и резервуар инфекции - иксодовые клещи, более 200 видов диких животных и 100 видов птиц. В России существование боррелий и их циркуляция обеспечивается клещами *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*. В течение всего сезонного периода активности клещей животные, наряду с переносчиками, играют существенную роль как резервуар инфекции в природе. Зараженный клещ сохраняет возбудителя в течение всей своей жизни. Доказана трансвариальная и трансфазовая передача возбудителя.

Спонтанная инфицированность иксодовых клещей боррелиями колеблется от 10 до 70%, однако лишь у 5% самок иксодовых клещей боррелий проникают в слюнные железы и половой аппарат. В основе существования боррелий лежит постоянная последовательная смена хозяев - иксодовых клещей и их прокормителей. Причем клещ в этой смене хозяев занимает доминирующее положение, так как бактеремия у теплокровных непродолжительна.

Инкубационный период - от 3 дней до месяца.

Механизм передачи - трансмиссивный, путь передачи - специфическая инокуляции.

Восприимчивость всеобщая.

Проявления эпидемического процесса. Инфекция регистрируется в лесной и лесостепной зонах. Характерна весенне-летняя сезонность, обусловленная периодом активности клещей, который, в свою очередь, связан с региональными природно-географическими, погодными условиями и видом переносчика. В очагах преимущественного обитания клещей *I. ricinus* случаи заболевания регистрируются еще и осенью, что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета.

Профилактические мероприятия. Необходима индивидуальная защита от нападения и присасывания клещей. Методы специфической профилактики не разработаны.

САПРОНОЗЫ

Сапронозы - инфекционные заболевания людей и животных, резервуаром возбудителей которых является внешняя среда. Возбудители типичных сапронозов - естественные обитатели почв или водоемов, либо они колонизируют растения и различные органические субстраты. Их взаимодействие с теплокровными организмами обычно эпизодично и неспецифично. Как случайные паразиты они могут иметь неопределенно много хозяев.

Роль резервуара возбудителя выполняют почвы и водоемы с популяциями населяющих их живых существ (простейшие, сине-зеленые водоросли и т.д.), а источником инфекции в типичных случаях являются конкретные субстраты внешней среды - почва, вода и др.

Как человек, так и теплокровное животное - «биологический тупик» для возбудителя, эстафетная передача которого от особи к особи отсутствует. Закономерного механизма передачи возбудителя от одного заболевшего другому нет, а эпидемический процесс представлен независимыми заражениями от общего источника.

Случайные паразиты могут сохранять жизнеспособность в широком диапазоне важнейших абиотических факторов среды - температуры, влажности, pH, органического состава и др (психрофильность микроорганизмов). Основные механизмы выживания возбудителей сапронозов во внешней среде - спорообразование, формирование биопленок, некультивируемые формы. Симбиотические связи микробов-сапробионтов с другими микроорганизмами поддерживают микробные популяции, так или иначе благоприятствуя существованию случайных паразитов в почве или воде. Легионеллы образуют ассоциации с сине-зелеными водорослями рода *Fischerella*, получая от них необходимые для роста вещества.

сапронозы разделяют по природным резервуарам возбудителей, определяющим специфику заражения человека и, соответственно, эпидемиологические проявления различных сапронозов.

| Группы | Основной резервуар | Репрезентативные болезни |
|-----------|--------------------|---|
| Почвенная | Почва | Клостридиозы, сибирская язва, листериоз, актиномикоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др. |
| Водная | Вода | Легионеллез, холера Эль Тор, мелиоидоз, НАГ-инфекция и др. |

| | | |
|--------------------------------|--------------------|---|
| Зоофильная (сапрозоонозная) | Вн. среда+животное | Лептоспирозы, псевдотуберкулез, синегнойная инфекция и др. |
| Фитофильная (сапрофитозная) | Вн. среда+растения | Эрвиниозы, листериозы, некоторые псевдомонады. |

Типичные почвенные сапронозы - подкожные микозы (или болезни имплантации). К водным сапронозам относят легионеллез. Помимо «чистых» сапронозов, возбудители которых не нуждаются в живом организме для своего существования и сохранения как вида (легионеллез, ботулизм, столбняк, синегнойная палочка), сформировалась некая переходная группа возбудителей, средой обитания которых служат как внешняя среда, так и живой организм (сапрозоонозы -- псевдотуберкулез, иерсиниоз, мелиоидоз; антропосапронозы - холера Эль Тор).

Экологическая пластичность таких микроорганизмов определяет их способность переходить из окружающей среды, где они ведут сапрофитный образ жизни, в организм теплокровных, где они проявляют свои паразитические свойства, и снова реверсировать к сапрофитизму при возврате в окружающую среду.

Совокупность современных представлений о сапронозах существенно расширяет общие положения учения о природной очаговости болезней и позволяет считать природным очагом инфекции любые естественные экологические системы. В связи с этим круг болезней с природной очаговостью пополняется за счет значительного числа природноочаговых сапронозов, возбудители которых входят в состав не столько наземных, сколько почвенных и водных экологических систем.

Для ряда сапронозов характерно распространение в так называемых техногенных очагах, в объектах непосредственного окружения человека. Это системы водоснабжения, кондиционирования воздуха, централизованного хранения продуктов, общественного питания, стационарной медицинской помощи и др.

Доминирующая роль внешней среды определяют их важную роль в формировании не только общей, но и госпитальной заболеваемости населения. Как внутрибольничные инфекции актуальны столбняк, легионеллез и газовая гангрена.

Полипатогенность и политропность возбудителей сапронозов определяют разнообразие путей заражения человека (алиментарный, аспирационный, контактный, трансфузионный) и многообразие клинических форм болезни (от выраженных тяжелых форм до «здорового» носительства).

распространение возбудителей в природе, сапрофитный образ питания делает невозможным саму постановку вопроса о ликвидации этих инфекций. Речь может идти лишь о частичной регуляции заболеваемости населения сапронозами.

Легионеллез

Легионеллез - бактериальная инфекция, проявляющаяся тяжелой пневмонией, выраженной интоксикацией, нарушениями функций ЦНС и почек.

Возбудитель - грамотрицательная аэробная подвижная бактерия рода *Legionella* семейства Legionellaceae. Для человека патогенны 22 вида легионелл. Возбудитель устойчив во внешней среде, при 4 °C в жидкой среде сохраняется до 150 суток; чувствителен к дезсредствам.

Резервуар и источники инфекции. Место естественного обитания - пресноводные водоемы, где легионеллы обитают в ассоциации с сине-зелеными водорослями и водными амебами, и почва; в искусственных сооружениях - системы охлаждения, душевые установки, бассейны, оборудование для респираторной терапии и др.

Механизм передачи - аэрозольный, возможны воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути заражения, а также алиментарный (через питьевую воду). В условиях ЛПУ возможен искусственный механизм заражения, связанный с лечебными процедурами (вихревые ванны, терапия ультразвуковыми дезинтеграторами, интубация).

Инкубационный период - от 2 до 10 дней, в среднем 4-7 дней.

Естественная восприимчивость высокая. Рецидивы болезни не зарегистрированы.

Проявления эпидемического процесса. Распространен повсеместно. Вспышки среди населения возникают чаще в летне-осенние месяцы.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Эпиднадзор за санитарно-гигиеническим состоянием систем кондиционирования и охлаждения воды, душевых установок, аппаратов ИВЛ и др. При обнаружении легионелл проводят дезинфекционные мероприятия с

последующим бактериологическим исследованием воды. Средства специфической профилактики не разработаны.

Больных госпитализируют только по клиническим показаниям. Разобщение, дезинфекцию, экстренную профилактику не проводят.

Столбняк

Столбняк - острое инфекционное заболевание человека и животных, характеризующееся поражением нервной системы и проявляющееся в виде судорог скелетной мускулатуры с возможным развитием асфиксии.

Возбудитель - грамположительная облигатно анаэробная спорообразующая подвижная палочка рода *Clostridium tetani* семейства *Bacillaceae*. Возбудитель устойчив во внешней среде - в почве, испражнениях и на различных предметах споры могут сохраняться годами, выдерживают температуру 90 °С в течение 2 часов. В анаэробных условиях, при температуре 37 °С, достаточной влажности и в присутствии аэробных бактерий споры прорастают в вегетативные формы. Вегетативные формы погибают в течение нескольких минут при кипячении, через 30 минут - при 80 °С. Антисептики и дезинфектанты убивают возбудителя столбняка в течение 3 - 6 часов.

Резервуар и источники инфекции - травоядные животные, грызуны, птицы и человек, в кишечнике которых обитает возбудитель и выделяется во внешнюю среду с фекалиями. Частота носительства спор столбнячной палочки человеком варьирует от 5 до 40%, повышенная степень носительства отмечают у лиц, профессионально или в быту соприкасающихся с почвой или животными.

Механизм передачи - контактный, через поврежденные кожные покровы и слизистые. Входными воротами для инфекции могут служить операционные раны.

Инкубационный период - от нескольких часов до 1 месяца, в среднем 6 - 14 дней. Естественная восприимчивость высокая. Иммунитет к заболеванию не формируется, так как очень маленькая доза токсина, способная вызвать заболевание, недостаточна для обеспечения иммунологического ответа.

эпидемического **процесса**. Распространение инфекции обусловлено климатогеографическими и социально-экономическими факторами. Заболеваемость носит спорадический характер, сезонность летне-осенняя.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Неспецифическая профилактика направлена на предупреждение травматизма в быту и на производстве. Специфическую профилактику столбняка проводят в плановом (в соответствии с календарем прививок - вакцины АКДС, АДС, АДС-М, АС) и экстренном порядке (при травмах с нарушением целостности кожных покровов, ожогах, отморожениях, укусах, внебольничных абортах). Различают пассивную (противостолбнячная сыворотка), активно-пассивную (сыворотка+анатоксин) и экстренную профилактику столбняка у ранее привитых людей (до 20 дня с момента получения травмы). После законченного курса иммунизации организм человека в течение длительного срока сохраняет способность к быстрой выработке антитоксинов в ответ на введение анатоксина.

Больных госпитализируют в специализированные (реанимационные) отделения. Диспансерное наблюдение за переболевшими осуществляют в течение 2 лет. Разобщение и дезинфекцию в очаге не проводят.

Псевдотуберкулез и иерсиниоз

Псевдотуберкулез и иерсиниоз - острые зоонозные инфекционные заболевания, характеризующиеся поражением ЖКТ в сочетании с разнообразной токсико-аллергической и полиочаговой симптоматикой.

Возбудители псевдотуберкулеза и иерсиниоза - подвижные грамотрицательные факультативно-анаэробные споронеобразующие палочки *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica* рода *Yersinia* семейства *Enterobacteriaceae*. Возбудители устойчивы во внешней среде, устойчивы к замораживанию и оттаиванию. Чувствительны к воздействию солнечных лучей, высушиванию, кипячению, действию обычных дезинфектантов.

Резервуар и источники инфекции - различные животные, главным образом свиньи, крупный и мелкий рогатый скот, собаки, грызуны др. Основным резервуаром возбудителя и источником заболеваний человека при иерсиниозе - синантропные и другие грызуны. В популяции мышевидных грызунов реализуется алиментарный путь передачи возбудителя. В местах обитания этих животных в определенных биотопах формируются природные очаги. Заражение от людей происходит редко и только при иерсиниозе.

Возбудитель псевдотуберкулеза относится к факультативным паразитам, способным обитать и размножаться как в живом организме, так и на объектах окружающей среды - почве, воде, растительных субстратах. Роль грызунов в распространении псевдотуберкулеза незначительна.

Механизм передачи - фекально-оральный, ведущий путь передачи - пищевой. Передача реализуется при употреблении сырых либо недостаточно термически обработанных продуктов. Низкая температура, высокая влажность в овощехранилищах являются оптимальными условиями для размножения иерсиний.

Инкубационный период - при псевдотуберкулезе от 3 до 18 дней, в среднем 1-6 дней, при иерсиниозе от нескольких часов до 15 дней, в среднем 3 - 7 дней.

Естественная восприимчивость невысокая. У практически здоровых лиц болезнь часто протекает бессимптомно. Постинфекционный иммунитет стойкий.

Проявления эпидемического процесса. Распространение повсеместное. Заболеваемость носит спорадический и вспышечный характер, сезонность зимне-весенняя при иерсиниозе, осенняя при псевдотуберкулезе. Иерсиниоз чаще регистрируют среди детей от 1 года до 4 лет.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия. Проводят на основании результатов эпидемиологического и эпизоотологического надзора. Помимо систематического анализа заболеваемости людей и животных необходимо осуществлять периодический бактериологический контроль обсемененности иерсиниями овощей, фруктов, оборудования в овощехранилищах и теплицах.

Основу профилактики составляют целенаправленные санитарно-гигиенические мероприятия, соблюдение технологии обработки и хранения пищевых продуктов, дератизационные мероприятия. Госпитализацию больного проводят по клиническим показаниям; перед выпиской проводится однократное бактериологическое обследование у декретированных категорий; диспансерное наблюдение за переболевшими проводят 3 месяца, так как частота обострений и рецидивов достигает 20%. В конце диспансерного наблюдения декретированным лицам проводят 2 контрольных бактериологических анализа кала с интервалом в 2 - 3 дня. Выделения больного (фекалии, мочу) дезинфицируют 3 - 5% раствором хлорной извести с экспозицией не менее 1 часа перед выбросом в канализацию.

Контрольные вопросы по теме

1. Зоонозы — болезни, нозологический перечень которых:

- а) строго определен
- б) отсутствует
- в) ориентировочный

2. К «истинным» зоонозам относят: а) туляремию

- б) клостридиозы
- в) листериоз
- г) лихорадку Ласса д) сибирскую язву

3. Среди этиологических агентов зоонозов в настоящее время наиболее распространены:

- а) вирусы
- б) бактерии
- в) гельминты
- г) грибы
- д) микоплазмы

4. На территории РФ имеются природные очаги:

- а) чумы
- б) туляремии
- в) клещевого энцефалита
- г) боррелиоза Лайма,
- д) лептоспирозов
- е) геморрагической лихорадки с почечным синдромом

5. Природная очаговость свойственна:

- а) трансмиссивным зоонозам
- б) нетрансмиссивным зоонозам
- в) всем трансмиссивным антропонозам
- г) всем сапронозам

6. Синантропные грызуны:

- а) черная крыса
 - б) серая крыса
 - в) домовая мышь
 - г) обыкновенная полевка
 - д) большая песчанка
7. Источниками зоонозных инфекций могут быть:
- а) домашние животные
 - б) грызуны
 - в) птицы
 - г) почва
 - д) костная мука
8. Факторы заражения псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом:
- а) овощи
 - б) молоко
 - в) мясо
 - г) вода
9. Природные очаги лептоспирозов формируют:
- а) синантропные грызуны
 - б) сельскохозяйственные и домашние животные
 - в) промысловые животные клеточного содержания * г) дикие животные
10. Чума — инфекция:
- а) карантинная
 - б) природноочаговая
 - в) трансмиссивная
 - г) нетрансмиссивная
 - д) сапронозная
 - е) зоонозная
11. Пути заражения человека чумой:
- а) контактный
 - б) через живых переносчиков
 - в) воздушно-капельный
 - г) пищевой
 - д) водный
12. Специфические переносчики чумы:
- а) блохи
 - б) клещи
 - в) комары
 - г) москиты
 - д) клопы
13. Клинические формы чумы:
- а) легочная
 - б) кожная
 - в) бубонная,
 - г) кишечная
14. Основные источники туляремии инфекции:
- а) грызуны
 - б) хищные животные
 - в) птицы
 - г) гидробионты
15. Группы повышенного риска заражения сибирской язвой:
- а) зоотехники и ветеринарные работники
 - б) работники убойных пунктов
 - в) лица, занимающиеся заготовкой, хранением, транспортировкой и первичной переработкой животного сырья
 - г) рабочие, занятые очисткой населенных мест (ассенизаторы и т. д.)
16. Клещевой энцефалит — это инфекция:

а) зоонозная

б) природноочаговая ,

в) факультативно-трансмиссивная

г) облигатно-трансмиссивная

17. Заражение человека бешенством происходит путями:

а) трансмиссивным

б) контактными

в) пищевым

г) аэрозольным

18. Наиболее значимые для человека источники возбудителя бруцеллеза:

а) коровы

б) овцы, козы

в) свиньи

г) северные олени

19. Пути заражения людей бруцеллезом:

а) алиментарный

б) контактный

в) аспирационный

г) водный

20. Сезонный подъем заболеваемости псевдотуберкулезом отмечается в:

а) мае — июне

б) сентябре — октябре

в) феврале — марте

г) июле — августе

21. Источником инфекции при бешенстве может быть животное:

а) с признаками бешенства

б) за 7 дней до заболевания

в) за 14 дней до заболевания

г) в течение всего инкубационного периода.

Практическое занятие № 4. Методы микробиологической диагностики дифтерии

Микробиологическая диагностика дифтерии. Основным является *бактериологический метод диагностики*. Цель данного метода заключается в выделении чистой культуры *C. diphtheriae* и идентификации их на основании морфологических, культуральных, биохимических и токсигенных свойств. При наличии клинических симптомов заболевания выделение токсигенных штаммов *C. diphtheriae* является абсолютным подтверждением диагноза дифтерии, а при их отсутствии свидетельствует о бактерионосительстве. Материалом для исследования служат слизь и пленки из очагов воспаления, а также секрет из очагов патологического процесса. Сбор материала необходимо проводить в течение 3—4 ч (не позже 12 ч) с момента обращения больного. Для взятия материала используют сухие ватные тампоны, если посев будет проведен не позднее 2—3 ч после сбора материала. При транспортировке материала на дальние расстояния можно использовать тампоны, предварительно смоченные 5% раствором глицерина. При исследовании на дифтерию *во всех случаях*, в том числе и при экстрафарингеальной локализации, материал для исследования берут отдельными тампонами *одновременно из зева и носа*, а при необходимости — из других мест локализации воспаления. Посев делают отдельно на поверхность одной из рекомендованных инструкцией сред. Бактериологическая лаборатория через 48 ч выдает ответ об отсутствии в анализах *C. diphtheriae* или, в случае наличия положительных результатов исследования на токсигенность (не более 6 колоний) и пробы на цистиназу, о выделении токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. Экспресс-метод бактериологической диагностики — посев материала на жидкие питательные среды с последующей постановкой ИФА — позволяет определить токсинные штаммы за 18 часов.

Различают 3 вида показаний к проведению бактериологических исследований на дифтерию:

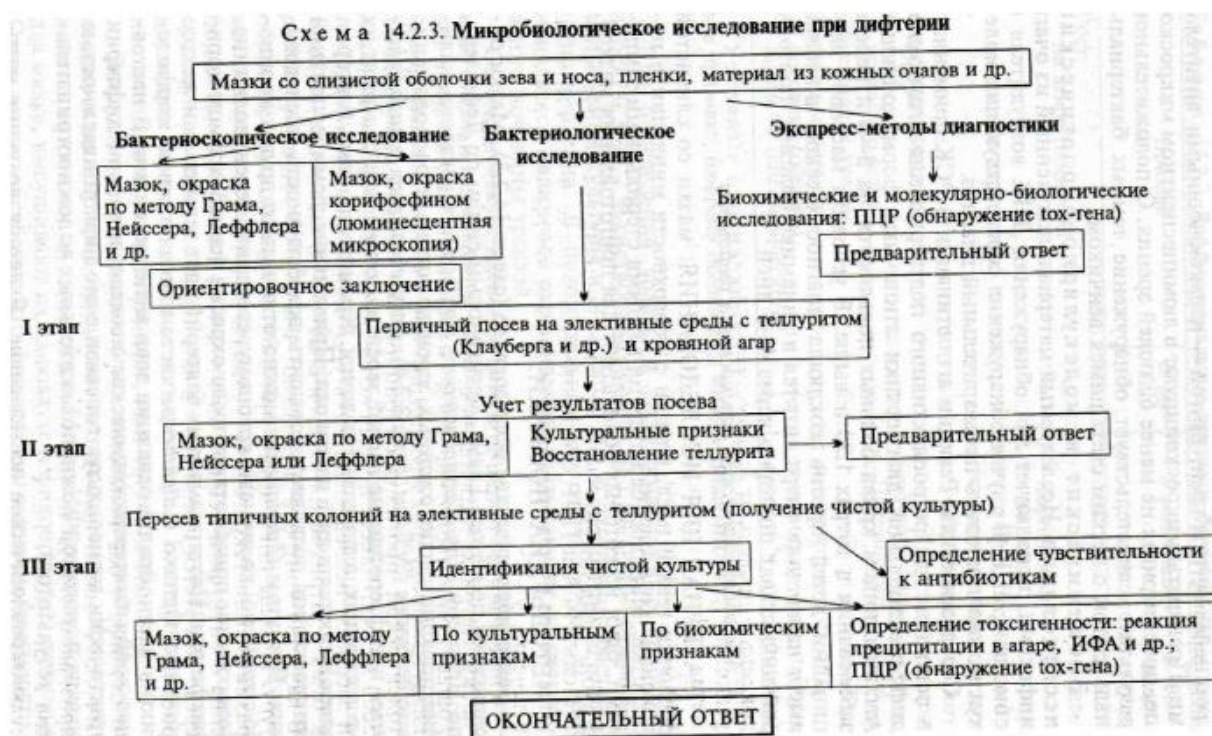
- диагностическое обследование детей и взрослых с острыми воспалительными явлениями в носоглотке, особенно при подозрении на дифтерию;

- по эпидемическим показаниям обследуют детей и взрослых, бывших в контакте с источником инфекции;
- с профилактической целью обследуют лиц, вновь поступающих в детские дома, школы-интернаты, специальные учреждения.

Ввиду полиморфизма возбудителя (от мелких до крупных, сегментированных и бочкообразных форм), бактериоскопический метод диагностики дифтерии как самостоятельный диагностический метод не применяется, но может быть проведен по просьбе врача.

Для ускоренного обнаружения дифтерийного токсина, как в бактериальных культурах, так и в биологических жидкостях (сыворотка крови), применяют: РНГА с антиальбуминовым эритроцитарным антигеном; реакцию нейтрализации антител (о наличии токсина судят по эффекту предотвращения гемагглютинации); РИА и ИФА. Из молекулярно-генетических методов исследования применяют ПЦР.

Коринебактерии дифтерии ферментируют глюкозу, мальтозу. Отсутствие активности в отношении сахарозы и мочевины - важный дифференциальный признак среди дифтероидов. Обладают цистеназной активностью (расщепляют цистеин) - проба Пизу.



Контрольные вопросы

1. Антигенная структура *Corynebacterium diphtheriae*:
 - А) О-антиген
 - Б) Н-антиген
 - В) К-антиген
 - Г) полисахаридные антигены
2. После перенесенной дифтерии формируется иммунитет:
 - А) длительный, напряженный
 - Б) отсутствует
 - В) клеточно-гуморальный
 - Г) антитоксический
3. Факторы патогенности дифтерийной палочки:
 - А) энтеротоксины
 - Б) гистотоксин
 - В) гиалуронидаза, эластаза

Г) пирогенные токсины

4. Дифтерийный гистотоксин оказывает тропное действие на:

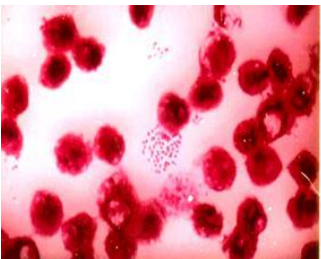
- А) надпочечники
- Б) сердечно-сосудистую систему
- В) миокард
- Г) почки

5. При дифтерии ротоглотки поражаются:

- А) небные миндалины
- Б) лимфатические узлы
- В) голосовые связки
- Г) полость носа

Практическое занятие № 5. Методы микробиологической диагностики менингита.

Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции

| | | |
|--|---|--|
|  | <p>При окраске мазков из ликвора и «толстой капли» крови по Граму наблюдается триада признаков: диплококки, бобовидной формы, расположены внутриклеточно (внутри лейкоцитов).</p> | <p>Методы: Бактериоскопический Бактериологический Серодиагностика (РНГА, ИФА) Геноиндикация (ПЦР) (ликвор, носоглоточный смыв) Экспресс – диагностика (латекс агглютинация) (ликвор)</p> |
|--|---|--|

Бактериологический метод

1 Этап – вчк.

| | | |
|---|--|--|
|  | <p>Посев материала из носоглотки производят на 2 чашки с «шоколадным агаром» (ША) с добавлением антибиотика (линкомицин, гентамицин) и 1 чашку МПА, которые культивируют при разных температурах. Непатогенные нейссерии, в отличие от менингококков растут на МПА и на ША при 23°C. Они образуют пигментированные колонии. Менингококки растут только на шоколадном агаре, при 37°C и повышенной концентрации CO₂, образуя мелкие бесцветные полупрозрачные колонии с ровными краями, вязкой консистенции.</p> | |
| <p>Мазок из носоглотки</p> | <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin: 0 10px;">ША</div>  <div style="margin: 0 10px;">МПА</div>  </div> <p>ША 23°C 37°C 37°C</p> | |
| <p>Ликвор (СМЖ)</p> | <p>«шоколадный агар» Культивирование при повышенной концентрации CO₂ и влажности</p> | |
|  | <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>Скошеный сывороточный агар</p> </div> </div> | |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>ОВЪ сывороточный бульон 1:10</p> <p>Кр</p> | | |
| <p>2 этап – идентификация</p> | | |
|  <p>Окраска по Гр- Среды Гисса</p> |  <p>Реакция агглютинации на стекле с групповыми сыворотками</p> |  <p>Тест на оксидазу</p> |

Основные биологические свойства нейссерий

| Свойства | Виды нейссерий | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|--|
| | <i>N.meningitidis</i> | <i>N.subflava</i> | <i>N.flava</i> | <i>N.mucosa</i> | <i>N.sicca</i> | |
| Рост на МПА | - | + | + | + | + | |
| Рост при 23°C | - | + | + | + | + | |
| Потребность в CO ₂ | + | - | - | - | | |
| Желтый пигмент | - | + | + | ± | ± | |
| Ферментация: | | | | | | |
| Глюкозы | K+ | K+ | - | K+ | K+ | |
| Мальтозы | K+ | K+ | - | K+ | K+ | |
| Сахарозы | - | K± | - | K+ | K+ | |
| РА с менингококковыми сыворотками сероваров А., В, С | + | - | - | - | - | |

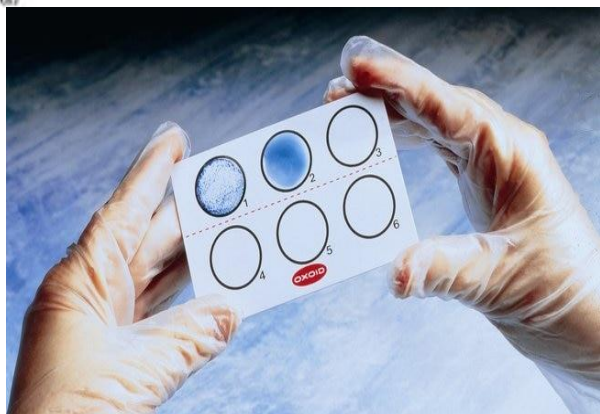
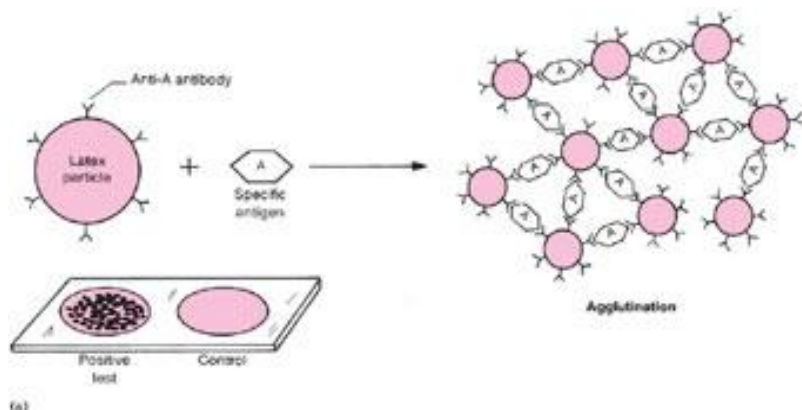
Обозначения: (+) – наличие признака, (-) – отсутствие признака, (±) – непостоянный признак, К – образование кислоты

Серодиагностика: РНГА с парными сыворотками больного (1 и 10 – 12 день заболевания), ИФА.

Серодиагностика является вспомогательным ретроспективным методом диагностики менингококковой инфекции и позволяет существенно увеличить процент лабораторного подтверждения генерализованных форм. Для получения достоверного результата обязательным условием является исследование сывороток крови больного в динамике, т.е. взятых в разные сроки заболевания (на 1-й и 10 - 12-й дни болезни).

Экспресс-диагностика – поиск антигенов менингококков в ликворе (спинномозговой жидкости) при наличии признаков гнойного воспаления и/или при бактериоскопическом обнаружении микроорганизмов с помощью реакции латекс агглютинации

Для постановки реакции используются тест системы, которые содержат латексные частицы с адсорбированными на них специфическими антителами.



Специфическая профилактика менингита

Для специфической профилактики менингита и генерализованных форм менингококковой инфекции полисахаридные вакцины наиболее эпидемически значимых серогрупп (А, В, С).

Менингококк - возбудитель менингококковой инфекции - строгого антропоноза с воздушно - капельной передачей возбудителя. Основной источник - носители. Природный резервуар - носоглотка человека. Морфологические, культуральные и биохимические свойства аналогичны гонококку. Отличия - ферментируют не только глюкозу, но и мальтозу, продуцируют гемолизин. Обладают капсулой, имеющей большие размеры и другое строение, чем у гонококка.

Антигенный состав. Имеют четыре основные антигенные системы.

1. Капсульные группоспецифические полисахаридные антигены. Штаммы серогруппы А наиболее часто вызывают эпидемические вспышки.
2. Белковые антигены наружной мембраны. По этим антигенам менингококки серогрупп В и С подразделены на классы и серотипы.
3. Родо- и видоспецифические антигены.
4. Липополисахаридные антигены (8 типов). Имеют высокую токсичность, вызывают пирогенное действие.

Факторы патогенности. Факторы адгезии и колонизация - пили и белки наружной мембраны. Факторы инвазивности - гиалуронидаза и другие продуцируемые ферменты (нейраминидаза, протеазы, фибринолизин). Большое значение имеют капсульные полисахаридные антигены, защищающие микроорганизмы от фагоцитоза.

Иммунитет стойкий, антимикробный.

Лабораторная диагностика основана на бактериоскопии, выделении культуры и ее биохимической идентификации, серологических методах диагностики. Посев материала производят на твердые и полужидкие питательные среды, содержащие кровь, асцитическую жидкость, сыворотку крови.

+Оксидаза- позитивные культуры рассматривают как принадлежащие к роду *Neisseria*. Для менингококка характерна ферментация глюкозы и мальтозы. Принадлежность к серогруппе определяют в реакции агглютинации (РА). Для обнаружения антигенов может также применяться реакция коаггутинации, латекс- агглютинации, ИФА, для серодиагностики - РНГА с группоспецифическими полисахаридными антигенами.

Контрольные вопросы

УСТАНОВИТЕ, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ I, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ II И ЕСТЬ ЛИ

МЕЖДУ НИМИ СВЯЗЬ

1. Механизм передачи менингита-аэрогенный

Путь-раневой

2. Менингококковая инфекция клинически протекает в 3 формах:

Менингококконосительство, менингит, пневмония

3. Патогенез менингита включает поражения токсического и септического характера

В сочетании с аллергическими реакциями

4. Постинфекционный иммунитет при менингите стойкий

Повторные случаи не наблюдаются

5. Менингококк обладает множеством факторов патогенности

Капсула, эндотоксин, пили, ферменты патогенности

Практическое занятие № 6. Методы микробиологической диагностики анаэробных инфекций

Раневую анаэробную инфекцию у человека вызывают как спорообразующие анаэробные бактерии

Clostridium perfringens, *Clostridium novy*, *Clostridium oedematiens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium sordelli*, *Clostridium histolyticum*), так и неспорообразующие анаэробные микроорганизмы родов *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veilonella* и др.

Методы микробиологических исследований при анаэробной инфекции представлены в схеме 3.

Бактериоскопический метод. Проводится микроскопия окрашенных по Граму, Цилю-Нильсену и Гинсу-Бурри мазков, приготовленных из раневого отделяемого, отечной жидкости, некротизированной ткани. Обнаружение в препаратах крупных прямых грамположительных палочек, образующих капсулы и центрально или субтерминально расположенные споры (рис. 3), дает основание поставить предварительный диагноз газовой гангрены. Для экспресс-диагностики применяют прямой метод иммунофлюоресценции.

Схема 3. Микробиологическая диагностика анаэробных инфекций

Материал: кусочки некротизированных тканей, экссудат, гной, отделяемое ран, кровь, секционный материал.

Микроскопический метод.

Микроскопия окрашенных по Граму, Цилю-Нильсену и Гинсу-Бурри мазков, приготовленных из материала от больного с целью обнаружения крупных грамположительных палочек, образующих капсулы и центрально или субтерминально расположенные споры

Биопроба

Заражение морских свинок материалом от больного в смеси с антитоксическими сыворотками против различных видов клостридий (РН) или без них. Гибель контрольной морской свинки через 30 минут – 4 часа. В РН выживает одна морская свинка, у которой токсин нейтрализуется соответствующим видом сыворотки.

Бактериологический метод.

1. день. Посев исследуемого материала на среды Цейслера (анаэробный кровяной

МПА), Китт-Тароцци, железо-сульфитный агар (ЖСА) и молоко (образование через 3-4 часа губкообразного сгустка, погруженного в прозрачную жидкость). **2 день** – учет роста (помутнение и образование газа на среде Китт-Тароцци; черные в виде чечевичек, дисков, комочков ваты колонии в глубине ЖСА; шероховатые, крупные, плоские сероватые колонии с зоной гемолиза на среде Цейслера). Пересев на среду Китт-Тароцци для выделения чистой культуры.

3 день – Проверка чистоты выделенной культуры, пересев на среды «пестрого» ряда с целью определения биохимических свойств, выявления токсинов (биопроба) и факторов патогенности с целью идентификации выделенной культуры анаэробов.

4 день. Заключение о виде выделенной культуры анаэробов.

Бактериологический метод. Производят посев исследуемого материала на среды Цейслера (анаэробный кровяной МПА), Китт-Тароцци, железо-сульфитный агар (ЖСА) и молоко. В молоке через 3-4 часа образуется губкообразный сгусток, погруженный в прозрачную жидкость. На среде Китт-Тароцци через сутки регистрируется помутнение и образование газа, на ЖСА - черные колонии в глубине агарового столбика, на среде Цейслера – шероховатые (реже – гладкие), крупные, плоские сероватые колонии с зоной гемолиза. В глубине плотных питательных сред образуются колонии в виде чечевичек, дисков, комочков ваты и т.д. В мазках из колоний обнаруживают крупные грамположительные палочки (рис. 5). Для выделения чистой культуры возбудителей газовой гангрены типичные колонии пересевают на среду Китт-Тароцци и идентифицируют до вида в соответствии с таблицами 4 и 5.



Рис. 4. Возбудитель газовой гангрены (*Clostridium perfringens*) в материале от больного. Окраска по Граму. х 900

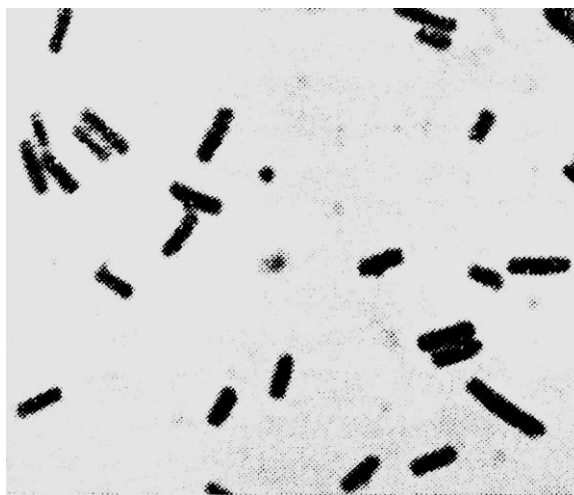


Рис. 5. Возбудитель газовой гангрены. Чистая суточная культура *Clostridium perfringens*. Окраска по Граму. х 900

Таблица 4. Биологические свойства неспорообразующих и спорообразующих анаэробов

| Свойства | Бактерии | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| | <i>Peptococcus</i> | <i>Peptostreptococcus</i> | <i>Veillonella</i> | <i>Bacteroides</i> | <i>C.perfringens</i> | <i>C.noxy</i> | <i>C.septicum</i> | <i>C.sordelli</i> | <i>C.histolyticum</i> |
| Морфология | кокки | кокки | кокки | палочки | палочки | палочки | палочки | палочки | палочки |
| Подвижность | - | - | - | ± | - | + | + | + | + |
| Споры | - | - | - | - | + | + | + | + | + |
| Окраска по Граму | + | + | - | - | + | + | + | + | + |
| Ферментация углеводов | + | + | - | + | + | + | + | + | - |
| Свертывание молока | - | - | + | + | + | v | - | + | + |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Продукция H ₂ S | + | - | + | ± | - | - | - | v | v |
| Продукция индола | - | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Разжижение желатин | - | - | - | ± | + | + | + | + | + |
| Редукция нитратов | ± | - | + | ± | ± | ± | ± | - | - |
| Гемолиз эритроцитов | | - | - | ± | ± | + | + | + | + |
| Образование токсина | - | - | - | - | + | + | + | + | + |

Обозначения: (+) - постоянный признак, (±) - непостоянный признак, (-) – отсутствие признака, V-вариабельный признак

Таблица 5. Биологические свойства основных возбудителей газовой гангрены и столбняка

| Виды клостридий | Капсула | Подвижность | Лецитиназа | Индол | Ферментация | | |
|--------------------------------|---------|-------------|------------|-------|-------------|----------|---------|
| | | | | | лактозы | сахарозы | маннита |
| <i>Clostridium perfringens</i> | + | - | + | - | + | + | + |
| <i>Clostridium Novy</i> | - | + | + | - | - | - | - |
| <i>Clostridium septicum</i> | - | + | — | - | + | - | - |
| <i>Clostridium Tetani</i> | - | + | — | + | - | - | - |

Обозначения: (+) - постоянный признак, (-) – отсутствие признака,

Определение лецитиназной активности. Положительная реакция на лецитиназу проявляется в виде помутнения взвеси лецитина. При отрицательной реакции, которая наблюдается при нейтрализации фермента соответствующей антисывороткой, жидкость остается прозрачной.

Окончательную идентификацию выделенных клостридий газовой гангрены проводят с помощью биопробы (см. ниже) путем постановки реакции нейтрализации с поливалентными и моновалентными сыворотками для выявления и типирования экзотоксинов клостридий.

Биопроба. Смесь исследуемого материала с моновалентными антитоксическими сыворотками против различных видов клостридий вводят подкожно морским свинкам. Контролем служит морская свинка, которой вводят исследуемый материал без сывороток. При наличии токсина контрольная морская свинка погибает через 30 минут – 4 часа после инъекции материала. В опытах нейтрализации токсина антитоксическими сыворотками выживает одна морская свинка, при этом вид сыворотки соответствует виду токсина.

Контрольные вопросы.

1. Столбняк вызывает:

- А) *Cl. perfringens*
- Б) *Cl. tetani*
- В) *Cl. botulinum*
- Г) *Cl. novii*

2. Культуральные свойства *Cl. tetani*:

- А) факультативные анаэробы
- Б) аэробы
- В) облигатные анаэробы
- Г) спорообразующие

3. Факторы патогенности *Cl. tetani*:

- А) тетаноспазмин
- Б) ферменты агрессии
- В) гемолизины
- Г) тетанолизин

4. Тетанолизин обладает:

- А) гемолизирующим действием
- Б) кардиотоксическим действием
- В) летальным

5. Генерализованный столбняк характеризуется следующими проявлениями:

- А) опистотонус
- Б) сардоническая улыбка
- В) диплопия
- Г) фурункулез

1. Антигенная структура *Cl. tetani*:

- А) О-антиген
- Б) Н-антиген
- В) К-антиген
- Г) полисахаридные антигены

2. Иммунитет к столбняку:

- А) стойкий
- Б) отсутствует
- В) клеточно-гуморальный
- Г) продолжительный

3. Факторы патогенности *Cl. perfringens*:

- А) энтеротоксины
- Б) стрептолизин
- В) гиалуронидаза, эластаза
- Г) пирогенные токсины

4. *Cl. perfringens* представляет собой::

- А) грамположительные палочки

- Б) кокки
- В) центральные и субтерминальные споры
- Г) анаэробы

5. Газовая гангрена характеризуется:

- А) раневая инфекция
- Б) крепитация
- В) прогрессирующий некроз

УСТАНОВИТЕ, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ I, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ II И ЕСТЬ ЛИ МЕЖДУ НИМИ СВЯЗЬ

1. Возникновению газовой гангрены способствует загрязнение ран землей

Наличие обширных очагов размножения и некрозов тканей

2. Естественный иммунитет к газовой гангрене отсутствует

Поскольку токсигенная доза гангренозных токсинов во много раз ниже дозы иммуногенной

3. Мишенью для действия гангренозных токсинов являются мембраны клеток

В основе механизма лежат ферментативные процессы

4. Для создания искусственного иммунитета в плановом порядке применяют столбнячный анатоксин

В составе вакцины БЦЖ

5. Столбнячный токсин фиксируется на поверхности отростков нервных клеток

Попадает в ЦНС за счет аксонного транспорта

Практическое занятие № 7. Методы микробиологической диагностики заболеваний, вызванных неспорообразующими анаэробами.

Бактероиды (род *Bacteroides*)

Грамотрицательные палочки, неподвижны, спор не образуют, образуют капсулу. Типовой вид — *Bacteroides fragilis*. Бактерии группы *Bacteroides fragilis*.

Культивируются на анаэробном кровяном агаре; лучше растут на комплексных средах. Образуют белые, прозрачные S-формы колоний.

Протеолитическая активность умеренная, лецитиназу не образуют, не вызывают гемолиза эритроцитов, образует H_2S , образование кислоты при ферментации глк., лактозы, сахарозы.

Содержат соматический О-АГ, могут иметь Н- и К-АГ.

Факторы патогенности: образуют капсулу и продуцируют супероксиддисмутазу, эндотоксин, нейраминидазу.

Колонизируют слизистые полости рта, верхних дыхательных путей, гениталий и кишечника.

Порфиромонады (род *Porphyromonas*)

Короткие грамотрицательные палочки. Неподвижны, спор не образуют. Род представлен тремя видами: *P. asaccharolytica* (типовой вид), *P. gingivalis* и *P. endodontalis*.

На анаэробном кровяном агаре образуют слизистые черные колонии. Для роста нуждаются в гемине и менадионе.

Биохимическая активность очень низкая. Инертны по отношению к углеводам. Все виды образуют индол. *P. gingivalis* связывает и разрушает фибриноген, продуцирует коллагеназу, повреждающую дентин, а также агглютинирует эритроциты. Колонизируют слизистые полости рта и верхних дыхательных путей.

Превотеллы (род *Prevotella*)

Полиморфные неподвижные аспорогенные палочки. Типовой вид — *Prevotella melaninogenica*.

На кровяном агаре образуют светло-коричневые/ черные колонии.

Проявляют умеренную сахаролитическую активность. Основные продукты ферментации углеводов — сукцинаты и ацетаты.

Основной фактор патогенности — эндотоксин, фосфолипаза А, нарушающая целостность мембран эпителиальных клеток.

Колонизируют слизистые полости рта, верхних дыхательных путей, гениталий и кишечника.

Лептотрихии (род Leptotrichia)

Прямые неподвижные грамотрицательные палочки. Анаэробы. Для роста необходимо 5 % CO₂. Ферментируют глюкозу до кислоты без образования газа; главные продукты — молочная и уксусная кислоты; масляную кислоту не образуют. Не образуют сероводород и аммиак.

Экологическая ниша — ротовая полость человека.

Фузобактерии (род Fusobacterium)

Веретенообразные, неподвижные палочки. Облигатные анаэробы. На анаэробном кровяном агаре образуют мелкие выпуклые желтоватые колонии, окруженные зоной α-гемолиза. На жидких средах образуют осадок.

Биохимическая активность: утилизируют пептон и углеводы, ферментативная активность низкая.

Факторы патогенности: фосфолипаза А, облегчает инвазию бактерий в глубокие ткани, и лейкоцидин, который обладает цитотоксическим действием на различные клетки.

Колонизируют слизистые полости рта, верхних дыхательных путей, гениталий и кишечника.

ОБЩЕЕ:

Чувствительность к антимикробным препаратам. Резистентны к пенициллинам, цефалоспорином I и II поколений. Препараты выбора — левомецетин, метронидазол.

Иммунитет: нестойкий, непродолжительный.

Лечение: Химиопрепараты нитроимидазольного ряда: метронидазол, тинидазол, орнидазол, и антибиотик клиндамицин. Препараты резерва — производные нитрониазолов. Дренирование гнояников, удаление мертвых тканей, антибактериальная химиотерапия.

Профилактика: Специфическая – нет. Неспецифическая профилактика - назначение при операциях на органах брюшной полости и малого таза, метронидазола в/в, обработка ран и выявлении гнойно-воспалительных очагов.

Микробиологическая диагностика

Бактериологический. Серологический и бактериоскопический методы – ограниченное применение. Для экспресс-диагностики применяется ГЖХ (газожидкостная хроматография).

Бактериологическое исследование: Посев производят на кровяные среды, обогащенные факторами роста (гемин, менадион). Посевы инкубируют в анаэробных условиях. Для выявления в исследуемом материале темнопигментированных бактериоидов, превотелл, порфириомонад пробу исследуют в УФ лучах (микрocolонии светятся красным светом).

На первом этапе идентификации определяют родовую принадлежность изолированных культур. На втором этапе проводят окончательную идентификацию до вида по биохимическим тестам, антигенным свойствам.

Газовая хроматография. Для экспресс-диагностики анаэробной инфекции применяют метод ГЖХ, основанный на хроматографическом определении в материале от больных специфических продуктов метаболизма облигатных анаэробных бактерий — летучих жирных кислот. Наличие жирных кислот - анаэробная этиология воспалительного процесса. Маркеры: изомасляная и масляная, изовалериановая и валериановая, изокапроновая и капроновая. Аэробные бактерии летучие жирные кислоты не продуцируют.

Практическое занятие № 8. Стафилококки, стрептококки, псевдомонады, семейство энтеробактерий

Общая характеристика.

Подавляющее большинство гнойно-воспалительных заболеваний вызывают кокки, т.е. имеющие сферическую (шаровидную) форму микроорганизмы. Их делят на две большие группы - грамположительные и грамотрицательные. Внутри этих групп выделяют аэробные и факультативно - анаэробные кокки и анаэробные кокки.

Среди грамположительных аэробных и факультативно - анаэробных кокков наибольшее значение имеют микроорганизмы семейства Micrococcaceae (род Staphylococcus) и семейства Streptococcaceae (род Streptococcus), среди грамотрицательных аэробных и факультативно -

анаэробных кокков - представители семейства Neisseriaceae (N.gonorrhoeae - гонококк и N.meningitidis - менингококк). Среди грамположительных анаэробных кокков наибольшее значение имеют пептококки и пептострептококки, среди грамотрицательных анаэробных кокков - вейллонеллы.

Представители семейства Micrococcaceae, способные вызывать заболевания у человека, относятся к родам Staphylococcus, Micrococcus и Stomatococcus.

Род Staphylococcus.

В состав рода входит более 20 видов, из которых наибольшее значение имеют S.aureus (золотистый стафилококк), S.epidermidis, S.saprophyticus.

Морфология. Грамположительные кокки, для которых характерно взаиморасположение скоплениями в виде гроздей винограда, т.к. они делятся во взаимоперпендикулярных плоскостях. Имеют микрокапсулу, спор не образуют, жгутиков не имеют.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, хемоорганотрофы. Хорошо растут на простых питательных средах, в том числе на средах с 5- 10% NaCl. Температурный оптимум от +35 до +37°C, pH 6-8 (лучше слабощелочная реакция среды). На плотных средах образуют непрозрачные круглые (2-4 мм в диаметре) ровные колонии, окрашенные в цвет липохромного пигмента (кремовый, желтый, оранжевый). Кроме S- форм колоний могут образовывать R- формы. На жидких средах дают равномерное помутнение, затем выпадает рыхлый осадок.

Биохимические свойства. Обладают высокой биохимической активностью, образуют различные ферменты, во многом определяющие патогенность. Каталаза- положительны, оксидаза- отрицательны. Углеводы ферментируют до кислоты без газа, разжижают желатин с образованием воронки, образуют сероводород. По наличию коагулазы их делят на две группы - коагулаза - положительные и коагулаза - отрицательные. Среди патогенных видов коагулаза - положителен лишь S.aureus, остальные - отрицательны.

Антигенная структура очень сложная (более 50 типов антигенов). По специфичности антигены подразделяют на родовые (общие для стафилококков), перекрестнореагирующие (с изоантигенами эритроцитов, кожи и почки человека), видо- и типоспецифические. Видоспецифическими антигенами являются тейхоевые кислоты, белок А золотистого стафилококка. Антигенными свойствами обладают токсины.

Факторы патогенности. К ним относят микрокапсулу, компоненты клеточной стенки (тейхоевые кислоты, белок А), ферменты и токсины.

1. Факторами адгезии являются высокие гидрофобные свойства поверхностных структур.

2. Компоненты клеточной стенки стимулируют развитие воспалительных реакций, основное значение в них имеют нейтрофилы.

3. Разнообразные ферменты стафилококков играют роль факторов агрессии и защиты. Главным фактором является плазмокоагулаза, свертывающая сыворотку (плазму) крови и образующая тромбиноподобное вещество, обволакивающее стафилококки и препятствующее действию защитных реакций организма. Кроме нее - фибролизин, ДНК- аза, лецитиназа, фосфатаза.

4. Стафилококки синтезируют обширный комплекс экзотоксинов.

Мембраноповреждающие токсины могут повреждать эритроциты (гемолизины), лейкоциты, макрофаги, тромбоциты и др. Выделяют несколько типов, отличающихся по антигенной структуре, спектру лизируемых клеток, скорости действия.

Эксфолиативные токсины оказывают дерматонекротическое действие (пузырчатка новорожденных).

Эзотоксин, вызывающий синдром токсического шока. Высокосорбционные тампоны вызывали тяжелый эндотоксический шок у женщин.

Энтеротоксины, с которыми связаны пищевые интоксикации. Энтеротоксины - термостабильные белки со свойствами суперантигенов. Они вызывают избыточный синтез интерлейкина 2, который и обуславливает интоксикацию. Интоксикации чаще связаны с употреблением инфицированных стафилококками молочных продуктов.

5. Ряд экзотоксинов и других структур стафилококков обладают аллергизирующим действием, обуславливая эффект развития ГЗТ. Наличие перекрестно - реагирующих антигенов способствует развитию аутоиммунных процессов.

6. Факторы, угнетающие фагоцитоз - капсула, белок А, тейхоевые кислоты, пептидогликан, токсины.

Генетика. Для стафилококков характерна высокая изменчивость, связанная с мутациями и рекомбинациями. У них могут быть различные плазмиды. Особенно распространены штаммы с плазмидами устойчивости к различным антибиотикам (прежде всего - к пенициллинам). Выделяют фаготипы и проводят фаготипирование стафилококков. Для типирования используют наборы умеренных фагов.

Особые свойства возбудителя.

1. Способность поражать практически любую ткань и орган.
2. Очень высокая устойчивость среди неспорообразующих бактерий к факторам внешней среды.
3. Постоянное пребывание на кожных покровах и сообщающихся с внешней средой слизистых оболочках.
4. Суперантигенные свойства.
5. Высокая изменчивость и антибиотикорезистентность, что имеет важное значение для эпидемического процесса.

Эпидемиологические особенности. Стафилококковые инфекции могут носить характер эндогенной инфекции (повреждение органов и тканей с проникновением возбудителя) или экзогенный характер, обусловленный различными путями заражения - алиментарным (при стафилококковых отравлениях), контактно - бытовым, воздушно - капельным и воздушно - пылевым.

Существенное значение имеет носительство патогенных стафилококков, чаще всего - на слизистой носа и зева, на втором месте - кожа. В условиях медицинских учреждений (родильные дома, хирургические стационары) и в закрытых коллективах особую опасность представляют резидентные (постоянные) носители, у которых наблюдается колонизация слизистых носа и зева и длительная персистенция стафилококков. Длительное носительство в определенной мере связано с дефицитом местного секреторного иммунитета (секреторного IgA в первую очередь) и хроническими очагами воспаления в организме.

Особенности клиники и патогенеза. Только инфекции, вызываемые золотистым стафилококком, включают более 100 нозологических форм. Стафилококковые инфекции можно разделить на локальные и системные (генерализованные). Среди первых - фурункулы, панариции, мастит, гнойные осложнения раневых поверхностей. Среди вторых - сепсис (септицемия - "гнилокровие" с размножением возбудителя в крови, септикопиемия - сепсис с гнойными очагами - метастазами), стафилококковые пневмонии, осложнения после родов и операций, приводящих к синдрому токсического шока, остеомиелиты и др.

Постинфекционный иммунитет при стафилококковых инфекциях можно разделить на клеточный и гуморальный, антибактериальный и антитоксический. В связи с очень разнообразной и изменчивой антигенной структурой перекрестного иммунитета у стафилококков нет. В защите важную роль имеют антитоксины, антибактериальные антитела, антитела против ферментов патогенности, Т- лимфоциты, фагоциты (тканевые макрофаги при локализованных формах).

Лабораторная диагностика. Применяют бактериологические, микроскопические и серологические методы. Основным является бактериологический метод.

Материал для исследования - кровь, гной, слизь из носа и зева, отделяемое ран, мокрота (при пневмонии), испражнения (при колите), подозрительные продукты, рвотные массы и промывные воды желудка, испражнения - при пищевых интоксикациях.

Имеются принципиальные схемы выделения и идентификации стафилококков, в т.ч. с использованием микротестсистем.

В общем виде схема выглядит следующим образом. Проводят бактериоскопию, выявляя грамположительные кокки в виде гроздей винограда (стафилококки). Высевают материал на простые питательные среды. Подозрительные колонии отбирают и пересевают для изучения на дифференциальные среды - на кровяной агар (гемолиз), молочно - солевой и молочно - желточно - солевой агары (за счет NaCl угнетается рост посторонней микрофлоры, использование сред позволяет лучше выявить пигмент и лецитиназу). Выделенную культуру идентифицируют по видовым признакам, определяют наличие золотистого пигмента, плазмокоагулазную активность, сбраживание маннита, гемолиз, чувствительность к антибиотикам, проводят фаготипирование.

Из серологических тестов чаще применяют РПГА и ИФА для выявления антител к видоспецифическим антигенам (тейхоевым кислотам).

Для определения энтеротоксигенности чаще применяют биологический метод, определение энтеротоксина в реакции преципитации в агаре, определение РНК-азы (коррелирует с выработкой энтеротоксина).

Из видоспецифических антигенов отдельно следует сказать о белке А золотистого стафилококка, имеющего важное значение в патогенезе и лабораторной диагностике. Уникальным свойством белка А является его способность связывать Fc-фрагменты иммуноглобулинов (субклассов 1,2 и 4 IgG). Белок А, неспецифически связывая Fc-фрагмент IgG, активирует компоненты комплемента по классическому и альтернативному пути и усиливает активность натуральных киллеров (клеток NK). Активация приводит к развитию различных местных и системных реакций (анафилаксии, феномена Артюса), угнетению опсонофагоцитарных реакций.

Способность белка А взаимодействовать с любыми (не только специфическими к стафилококку) иммуноглобулинами затрудняет серологическую диагностику стафилококковых инфекций, особенно сепсиса. За счет этого механизма (наличия белка А в крови) у этих больных могут быть выявлены ложноположительные серологические тесты на другие инфекции.

Способность стафилококков за счет белка А нагружаться иммуноглобулинами (в т.ч. специфическими антителами к различным возбудителям) используется в *реакции коаггутинации*. Насажённые на стафилококки (стафилококковый реагент из инактивированных микробных клеток) специфические антитела за счет свободных активных центров при взаимодействии с соответствующим антигеном (суспензией культуры микроорганизма) дают быструю реакцию агглютинации (коаггутинации - поскольку антитела агглютинируют культуру не самостоятельно, а в комплексе со стафилококками, что и обеспечивает быстрое осаждение тяжелых - нагруженных стафилококками комплексов совместно со специфическим искомым агентом).

Белок А широко используют также в ИФА для выявления специфических IgG-антител (конъюгаты "белок А - пероксидаза"), стафилококковый реагент - для дифференциации титров IgG- и IgM-антител в серологических реакциях по снижению титров IgG-антител после обработки проб сыворотки крови стафилококковым реагентом.

Профилактика и лечение - это наиболее сложные вопросы стафилококковых инфекций. Для проведения адекватной антимикробной терапии необходимо определение чувствительности культур к антибиотикам (прежде всего - к бета-лактамам), в тяжелых и затяжных случаях применяют донорский антистафилококковый иммуноглобулин. Определенный эффект может оказать фаготерапия. Для создания иммунитета применяют стафилококковый анатоксин, создающий антитоксический иммунитет. Современные вакцины недостаточно эффективны, поскольку иммунитет при стафилококковых инфекциях типоспецифический (к определенному сероварианту).

Стрептококки. Гонококки, менингококки.

Стрептококки.

В семейство Streptococcaceae входит семь родов, из которых для человека наибольшее значение имеют стрептококки (род Streptococcus) и энтерококки (род Enterococcus). Наиболее значимые виды - S.pyogenes (стрептококки группы А), S.agalactiae (стрептококки группы В), S.pneumoniae (пневмококк), S.viridans (зеленящие стрептококки, биогруппа mutans), Enterococcus faecalis.

Морфология. Стрептококки (от греч. streptos - цепочка и coccus - зерно) - грамположительные цитохромнегативные бактерии шаровидной или овоидной формы, растущие чаще в виде цепочек, преимущественно неподвижные, не имеют спор. Патогенные виды образуют капсулу (у пневмококка имеет диагностическое значение). Факультативные (большинство) или строгие анаэробы.

Культуральные свойства. Стрептококки плохо растут на простых питательных средах. Обычно используют среды с кровью или сывороткой крови. Чаще применяют сахарный бульон и кровяной агар, содержащий 5% дефибринированной крови. На бульоне рост придонно - пристеночный в виде крошковатого осадка, бульон чаще прозрачен. На плотных средах чаще образуют очень мелкие колонии. Оптимум температуры +37°С, pH - 7,2-7,6. На плотных средах стрептококки группы А образуют колонии трех типов:

- мукоидные (напоминают капельку воды) - характерны для вирулентных штаммов, имеющих капсулу;
- шероховатые - плоские, с неровной поверхностью и фестончатыми краями - характерны для вирулентных штаммов, имеющих М-антигены;
- гладкие - характерны для маловирулентных штаммов.

Предпочитают газовую смесь с 5% CO₂. Способны образовывать L- формы.

Для дифференциации стрептококков используют различные признаки: рост при +10° и 45° С, рост на среде с 6,5% NaCl, рост на среде с pH 9,6, рост на среде с 40% желчи, рост в молоке с 0,1% метиленовым синим, рост после прогревания в течение 30 мин. при 60° С. Наиболее распространенный *S.pyogenes* относится к 1 группе (все признаки отрицательны), энтерококки (3 группа) - все признаки положительные.

Существует ряд классификаций стрептококков. Наиболее проста классификация, основанная на особенностях роста этих микроорганизмов на агаре с кровью барана (по отношению к эритроцитам).

- *гемолитические стрептококки* при росте на кровяном агаре образуют вокруг колонии четкую зону гемолиза, *альфа - гемолитические* - частичный гемолиз и позеленение среды (превращение окси- в метгемоглобин), *гамма- гемолитические* - на кровяном агаре гемолиза незаметно. Альфа - гемолитические стрептококки за зеленый цвет среды называют *S.viridans* (зеленышами).

Антигенная структура. Серологическая классификация имеет практическое значение для дифференциации имеющих сложное антигенное строение стрептококков. В основе классификации - *группоспецифические полисахаридные антигены клеточной стенки*. Выделяют 20 серогрупп, обозначенных главными латинскими буквами. Наибольшее значение имеют стрептококки серогрупп А, В и D.

У стрептококков серогруппы А имеются типоспецифические антигены - белки М, Т и R. По М- антигену гемолитические стрептококки серогруппы А подразделены на серовары (около 100). Стрептококки имеют перекрестно - реагирующие антигены с антигенами клеток базального слоя эпителия кожи, эпителиальных клеток корковой и медуллярной зон тимуса. В клеточной стенке стрептококков обнаружен также антиген (рецептор II), способный взаимодействовать с Fc-фрагментом IgG.

Факторы патогенности стрептококков.

1. Белок М- главный фактор. Определяет адгезивные свойства, угнетает фагоцитоз, определяет типоспецифичность, обладает свойствами суперантигена. Антитела к М- белку обладают протективными свойствами.
2. Капсула - маскирует стрептококки за счет гиалуроновой кислоты, аналогичной гиалуроновой кислоте в тканях хозяина.
3. С5а - пептидаза - расщепляет С5а - компонент комплемента, чем снижает хемоаттрактивную активность фагоцитов.
4. Стрептококки вызывают выраженную воспалительную реакцию, в значительной степени обусловленную секрецией более 20 растворимых факторов - ферментов (стрептолизины S и О, гиалуронидаза, ДНК- азы, стрептокиназа, протеазы) и эритрогенных токсинов.

Эритрогенин - скарлатинозный токсин, обуславливающий за счет иммунных механизмов образование ярко красной скарлатинозной сыпи. Выделяют три серологических типа этого токсина (А, В и С). Токсин обладает пирогенным, аллергическим, иммуносупрессивным и митогенным действием.

Генетика. Мутации и рекомбинации менее выражены, чем у стафилококков. Способны синтезировать бактериоцины. Фаги для дифференциации не применяют.

Эпидемиологические особенности. Основными источниками являются больные острыми стрептококковыми инфекциями (ангина, пневмония, скарлатина), а также реконвалесценты. Механизм заражения - воздушно - капельный, реже - контактный, очень редко - алиментарный.

Клинико - патогенетические особенности. Стрептококки - обитатели слизистых верхних дыхательных путей, пищеварительного и моче - полового трактов, вызывают различные заболевания эндо- и экзогенного характера. Выделяют *локальные* (тонзиллит, кариес, ангины, отиты и др.) и *генерализованные* инфекции (ревматизм, рожистое воспаление, скарлатина, сепсис, пневмония, стрептодермии и др.). Развитие тех или иных форм зависит от ряда условий, в т.ч. от входных ворот, различных факторов патогенности, состояния иммунной системы (особую роль играют антитоксины и типоспецифические М- антитела).

Особое положение в роде *Streptococcus* занимает вид *S.pneumoniae* (пневмококк) - этиологический агент крупозной пневмонии, острых и хронических воспалительных заболеваний легких. От остальных стрептококков отличается морфологией (чаще диплококки в форме пламени свечи, плоскими концами друг к другу, обладают выраженной капсулой), антигенной

специфичностью (имеют 83 серовара по капсульному полисахаридному антигену), высокой чувствительностью к желчи и оптохину, вызывают альфа - гемолиз. Главный фактор патогенности - полисахаридная капсула.

Скарлатину вызывают различные серотипы бета - гемолитических стрептококков, обладающих М- антигеном и продуцирующих эритрогенин (токсигенные стрептококки серогруппы А). При отсутствии антитоксического иммунитета возникает скарлатина, при наличии - ангина.

Лабораторная диагностика. Основной метод диагностики - бактериологический. Материал для исследования - кровь, гной, слизь из зева, налет с миндалин, отделяемое ран. Решающим при исследовании выделенных культур является определение серогруппы (вида). Группоспецифические антигены определяют в реакции преципитации, латекс - агглютинации, коагглютинации, ИФА и в МФА с моноклональными антителами (МКА). Серологические методы чаще используют для диагностики ревматизма и гломерулонефрита стрептококковой этиологии - определяют антитела к стрептолизину О и стрептодорназе.

Семейство Enterobacteriaceae. Под Salmonella.

Общая характеристика семейства энтеробактерий.

Бактерии этого семейства являются наиболее частыми возбудителями кишечных инфекций. Их объединяет ряд общих признаков. Это короткие, не образующие спор, палочки с закругленными концами, подвижные (перитрихи) или неподвижные, некоторые имеют капсулы. Аэробы или факультативные анаэробы. Характерна отрицательная окраска по Граму. Хорошо растут на обычных питательных средах с мясным экстрактом. На большинстве плотных сред энтеробактерии образуют круглые выпуклые блестящие S- (гладкие) колонии, а также часто обусловленные потерей капсулы плоские, неровные и зернистые R- (шероховатые) формы. Для них характерна ферментация глюкозы (и других углеводов) с образованием кислоты и газа. По отношению к лактозе их делят на лактоза-ферментирующие и лактоза - неферментирующие. Каталаза - положительны, восстанавливают нитраты в нитриты.

Семейство энтеробактерий включает более 20 родов, объединяющих более 100 видов бактерий, обитающих в почве, на растениях, входящих в состав микробных биоценозов кишечника животных и человека. Наибольшее значение для человека имеют рода *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Proteus*, *Klebsiella* и др. Для дифференциации родов используют в основном биохимические признаки, для классификации внутри родов и видов - изучение антигенной структуры (О-, Н- и К- антигенов).

О- антиген представлен липополисахаридами (ЛПС) наружной мембраны. Штаммы, лишенные О- антигена, образуют R- колонии и обычно авирулентны.

Н- антиген - термолабильные белки, имеются только у подвижных (имеющих жгутики) видов.

К- антиген - термостабильные полисахариды капсулы и наружной оболочки.

В патогенезе поражений, вызываемых энтеробактериями, имеют значение ЛПС (эндотоксин, освобождающийся при разрушении бактерий), различные энтеротоксины, факторы инвазивности и адгезии (жгутики и др.), ферменты патогенности.

Род Salmonella.

Сальмонеллы - большая группа энтеробактерий, среди которых различные серотипы - возбудители брюшного тифа, паратифов А, В и С и наиболее распространенных пищевых токсикоинфекций - сальмонеллезов. По признаку патогенности для человека сальмонеллы разделяют на патогенные для человека- антропонозы (вызывают брюшной тиф и паратифы А и В) и патогенные для человека и животных - зоонозы (вызывают сальмонеллезы). Несмотря на значительные различия сальмонелл по антигенным характеристикам, биохимическим свойствам, вызываемым ими заболеваниями, по современной, но недостаточно удобной и совершенной классификации выделяют два вида - *S.bongori* и *S.enteritica*. Последний разделен на подвиды, из которых наибольшее значение имеют подвиды *choleraesuis* и *salamae*. Подвид *choleraesuis* включает наибольшую часть известных сероваров сальмонелл (около 1400 из примерно 2400).

Морфология. Прямые грамотрицательные палочки размером 2-4 x 0,5 мкм. Подвижны благодаря наличию перитрихально расположенных жгутиков.

Культуральные и биохимические свойства. Факультативные анаэробы, хорошо растут на простых питательных средах. Оптимум pH- 7,2-7,4, температуры - +37. Метаболизм - окислительный и бродильный. Сальмонеллы ферментируют глюкозу и другие углеводы с образованием кислоты и газа (серотип *Salmonella typhi* газообразования не вызывает). Обычно не ферментируют лактозу (на

средах с этим углеводом - безцветные колонии), сахарозу. Оксидаза- отрицательны, каталаза - положительны. Реакция Фогеса - Проскауэра отрицательна.

На основании биохимических (ферментативных) свойств сальмонеллы разделены на четыре группы. Характерные признаки сальмонелл - *образование сероводорода, отсутствие продукции индола и азробность*. Для выделения используют дифференциально - диагностические среды (висмут - сульфит агар, среды Эндо, Плоскирева, SS агар) и среды обогащения (селенитовый бульон, желчный бульон, среда Раппопорта). S- формы образуют мелкие (от 1 до 4 мм) прозрачные колонии (на среде Эндо - розоватые, на среде Плоскирева - безцветные, на висмут - сульфит агаре - черные, с металлическим блеском). На жидких средах S- формы дают равномерное помутнение, R- формы - осадок.

Антигенная структура. Выделяют O-, H- и K- антигены. К группе K- антигенов относят Vi- антигены (антигены вирулентности). Благодаря более поверхностному расположению (чем O- антигены) Vi- антиген может препятствовать агглютинации культур сальмонелл O- специфической сывороткой (экранирование). Для дифференциации сальмонелл применяют схему (серологическую классификацию) *Кауфманна - Уайта*.

В соответствии со структурой O- антигенов сальмонеллы подразделяют на *O- группы* (67 серогрупп), в каждую из которых входят *серологические типы*, отличающиеся строением H- антигенов. Принадлежность сальмонелл к определенному серовару устанавливают при изучении антигенной структуры в соответствии со схемой Кауфманна - Уайта. Примеры: серотип *S.paratyphi A* относится к серогруппе A, *S.paratyphi B* - к серогруппе B, *S.paratyphi C* - к группе C, *S.typhi* - к серогруппе D.

Факторы патогенности.

1. Факторы адгезии и колонизации.
2. Способность к внутриклеточному паразитированию, препятствовать фагоцитозу, размножаться в клетках лимфоидной ткани выражены у возбудителей брюшного тифа, паратифов A и B, способствуя хроническому носительству.
3. Эндотоксин (ЛПС).
4. Термолабильные и термостабильные энтеротоксины.
5. Цитотоксины.
6. Существенное значение имеют плазмиды вирулентности и R- плазмиды.
7. Vi - антиген ингибирует действие сывороточных и фагоцитарных бактериоцидных факторов.

Основными факторами патогенности сальмонелл является их способность проникать в макрофаги и размножаться в лимфоидных образованиях собственно слизистого слоя тонкого кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы), а также продукция эндотоксина.

Патогенез поражений. Различия клинических форм заболеваний, вызываемых сальмонеллами, зависит от вирулентности и дозы возбудителя и состояния иммунной системы организма. Обычная доза, вызывающая клинические проявления - 10^6 - 10^9 бактерий, меньшая доза достаточна при иммунодефицитах, гипохлоргидрии и других заболеваниях желудочно - кишечного тракта.

Выделяют следующие основные формы сальмонеллезной инфекции:

- гастроинтестинальную;
- генерализованную (тифоподобный и септикопиемический варианты);
- бактерионосительство (острое, хроническое, транзиторное).

Существенные патогенетические особенности инфекционного процесса, вызываемого серотипами *S.typhi*, *S.paratyphi A,B*, являются основанием для выделения тифо- паратифозных заболеваний в самостоятельную нозологическую группу. Каждой фазе патогенеза соответствует клинический период заболевания и своя тактика лабораторного обследования. Основные фазы - внедрения возбудителя (соответствует инкубационному периоду), первичной локализации возбудителя (продромальный период), бактеремии (первая неделя заболевания), вторичной локализации сальмонелл (разгар заболевания - 2-3 недели), выделительно- аллергическая (реконвалесценция - 4 неделя заболевания).

Проникшие через рот сальмонеллы попадают в эпителиальные клетки двенадцатиперстной и тонкой кишки посредством эндоцитоза. Они легко проникают в эпителиальные клетки, но не размножаются здесь, а проходят и размножаются в лимфатическом аппарате тонкого кишечника. Сальмонеллы размножаются преимущественно в *lamina propria* (первичная локализация), что сопровождается местной воспалительной реакцией слизистой оболочки, притоком жидкости в очаг

поражения и развитием диарейного синдрома (гастроэнтерит). Энтеротоксины повышают уровень циклического аденомонофосфата (цАМФ), происходит повышение уровня гистамина и других биологически активных веществ, проницаемости сосудов. Наблюдаются водно - электролитные нарушения, развиваются гипоксия и ацидоз, которые усугубляют патологический процесс с преобладанием сосудистых расстройств. Происходит разрушение части сальмонелл с выделением эндотоксина, сенсибилизация (ГЗТ) лимфатического аппарата тонкого кишечника.

Из слизистой оболочки сальмонеллы могут попадать в лимфо- и далее в кровоток, вызывая бактеремию. В большинстве случаев она носит транзиторный характер, т.к. сальмонеллы элиминируются фагоцитами.

В отличие от других сальмонелл, возбудители брюшного тифа и паратифов, проникнув в кровоток, способны выживать и размножаться в фагоцитах. Они могут размножаться в мезентериальных лимфоузлах, печени и селезенке и вызывать генерализацию процесса. После гибели фагоцитов сальмонеллы вновь поступают в кровь. При этом Vi- антиген ингибирует бактерицидные факторы.

При гибели сальмонелл освобождается эндотоксин, угнетающий деятельность центральной нервной системы (тиф - от греч. typhos - туман, спутанное сознание) и вызывающий длительную лихорадку. Действие эндотоксина может вызвать миокардит, миокардиодистрофию, инфекционно - токсический шок.

В результате бактеремии происходит генерализованное инфицирование желчного пузыря, почек, печени, костного мозга, твердых мозговых оболочек (вторичная локализация сальмонелл). Происходит вторичная инвазия эпителия кишечника, особенно пейеровых бляшек. В сенсибилизированной сальмонеллами стенке развивается аллергическое воспаление с образованием основного грозного осложнения - брюшнотифозных язв. Наблюдается длительное носительство сальмонелл в желчном пузыре с выделением возбудителя с испражнениями, пиелонефриты, кровотечения и перфорации кишечника при поражении пейеровых бляшек. Затем происходит формирование постинфекционного иммунитета, элиминация возбудителя и заживление язв или формирование бактерионосительства (в Западной Сибири часто на фоне хронического описторхоза). Возбудителями сальмонеллезозов являются другие серотипы сальмонелл, патогенные для человека и животных (*S.typhimurium*, *S.enteritidis*, *S.heldelberg*, *S. newport* и другие). В основе патогенеза сальмонеллезозов - действие самого возбудителя (его взаимодействия с организмом хозяина) и эндотоксина, накапливающегося в пищевых продуктах, инфицированных сальмонеллами. В классическом варианте сальмонеллезная токсикоинфекция - гастроэнтерит. Однако при прорыве лимфатического барьера кишечника могут развиваться генерализованные и внекишечные формы сальмонеллезозов (менингит, плеврит, эндокардит, артрит, абсцессы печени и селезенки, пиелонефрит и др.). Увеличение генерализованных и внекишечных форм сальмонеллезозов связано с увеличением количества иммунодефицитных состояний, что имеет особое значение при ВИЧ- инфекции.

Отдельную проблему представляют госпитальные штаммы сальмонелл (чаще отдельные фаговары *S.typhimurium*), вызывающие вспышки внутрибольничных инфекций преимущественно среди новорожденных и ослабленных детей. Они передаются преимущественно контактно- бытовым путем от больных детей и бактерионосителей, обладают высокой инвазивной активностью, часто вызывая бактеремию и сепсис. Эпидемические штаммы характеризуются множественной лекарственной устойчивостью (R- плазмиды), высокой резистентностью, в том числе к действию высоких температур.

Эпидемиологические особенности. Характерно повсеместное распространение. Основные резервуары сальмонелл - человек (возбудители брюшного тифа и паратифа А) и различные животные (остальные серотипы сальмонелл). Основные возбудители отличаются полипатогенностью. Основные источники заражения - мясные и молочные продукты, яйца, птице- и рыбопродукты. Основные пути передачи - пищевой и водный, реже - контактный. Характерна чрезвычайная множественность резервуаров и возможных источников инфекции. Основное значение имеют сельскохозяйственные животные и птицы.

Лабораторная диагностика. Основной метод - бактериологический. Исходя из патогенеза оптимальными сроками бактериологических исследований при гастроинтестинальных формах являются первые дни, при генерализованных формах - конец второй - начало третьей недели заболевания. При исследовании различных материалов (испражнения, кровь, моча, желчь, рвотные массы, пищевые остатки) наибольшая частота положительных результатов отмечается при исследовании испражнений, для возбудителя брюшного тифа и паратифов - крови (гемокультура).

Исследования проводят по стандартной схеме. Исследуемый материал засевают на плотные дифференциально - диагностические среды - высокоселективные (висмут- сульфит агар, агар с бриллиантовым зеленым), среднеселективные (среда Плоскирева, слабощелочной агар), низкоселективные (агары Эндо и Левина) и в среды обогащения. Для посева крови используют среду Рапопорт. На висмут- сульфит агаре колонии сальмонелл приобретают черный (реже- зеленоватый) цвет. Выросшие колонии пересевают на среды для первичной (среды Ресселя) и биохимической (сероводород, мочевины, глюкоза, лактоза) идентификации. Для предварительной идентификации используют O1- сальмонеллезный фаг, к которому чувствителен до 98% сальмонелл.

Для идентификации культур в РА используют поливалентные и моновалентные О-, Н- и Vi- антисыворотки. Сначала используют поливалентные адсорбированные О- и Н- сыворотки, а затем- соответствующие моновалентные О- и Н- сыворотки. Для идентификации возбудителей брюшного тифа и паратифов используют антитела к антигену O2 (S.paratyphi A), O4 (S.paratyphi B), O9 (S.typhi). Если культура не агглютинируется О- сывороткой, ее нужно исследовать с Vi- сывороткой. Для быстрого выявления сальмонелл используют поливалентные люминесцентные сыворотки.

Серологические исследования проводят для диагностики, а также выявления и дифференциации различных форм носительства. Применяют РА (реакцию Видаля) с О- и Н- диагностикумами и РПГА с применением поливалентных эритроцитарных диагностикумов, содержащих полисахаридные антигены серогрупп А,В,С,Д и Е и Vi- антиген.

Лечение - антибиотики (левомицетин и др.). Часто выявляют резистентные к антибиотикам штаммы. Необходимо определять антибиотикорезистентность выделенных культур.

Специфическая профилактика может применяться преимущественно в отношении брюшного тифа. Применяют химическую сорбированную брюшнотифозную моновакцину. Вакцинацию в настоящее время применяют преимущественно по эпидемическим показаниям.

Практическое занятие № 9. Методы микробиологической диагностики токсини инфекций

Бактериоскопический (микроскопический) метод - совокупность способов обнаружения и изучения морфологических и тинкториальных свойств бактерий (микробов) в лабораторной культуре, патологическом материале или пробах из внешней среды с помощью микроскопии. Применяют для установления диагноза инфекционного заболевания или иного вызванного микробами процесса, а также при идентификации выделенной чистой культуры. Метод бактериоскопического исследования приобретает особое значение, если микроб имеет морфологические и тинкториальные особенности или особую локализацию в тканях, клетках организма. Только при некоторых инфекциях для постановки диагноза достаточно морфологического исследования.

Для диагностики большинства инфекций микроскопия, как первый этап микробиологического исследования, имеет лишь вспомогательное, ориентировочное значение.

Ценность бактериоскопического метода состоит в простоте, доступности методик и скорости получения результатов (30-60 минут и менее). Однако специфичность его в связи с близостью морфологии разных видов мала, а чувствительность ограничена - **разрешающая** способность метода составляет в среднем **100 000 клеток в мл.**

Микроскопические методы заключаются в приготовлении микроскопических препаратов для микроскопирования (нативных или окрашенных простыми и сложными способами) из исследуемого материала и их микроскопирование с применением различных видов микроскопической техники (световая, темнопольная, фазово-контрастная, люминесцентная, электронная). **В большинстве случаев результаты микроскопических исследований носят ориентировочный характер.** Тем не менее, микроскопией материала можно определить некоторые морфологические признаки возбудителей (наличие ядер, жгутиков, внутриклеточных включений и т.д.), а также установить факт наличия или отсутствия микроорганизмов в присланных образцах.

Методы микроскопии

| Вид микроскопии | Принцип | Разрешающая способность | Применение |
|---------------------------------|--|-------------------------|---|
| Иммерсионная | Масляная система за счет выравнивания показателей преломления света повышает уровень полезного увеличения микроскопа | 0,2 мкм | Изучение окрашенных объектов, размеры которых больше 0,2 мкм |
| Темнопольная | В основе лежит принцип рассеивания света мельчайшими взвешенными частицами в темном поле при боковом освещении (эффект Тиндала) | 0,2 мкм | Изучение неокрашенных подвижных микроорганизмов, видимых при боковом освещении на темном фоне |
| Фазово-контрастная | Используется система диафрагм для превращения не воспринимаемых человеческим глазом фазовых колебаний светового луча в амплитудные | 0,2 мкм | Изучение неокрашенных микроорганизмов |
| Люминесцентная (флюоресцентная) | В основе лежит способность веществ и биологических объектов светиться при воздействии на них ультрафиолетовых лучей | 0,2 мкм | Позволяет наблюдать объекты, обладающие естественной люминесценцией, и объекты, окрашенные флюоресцирующими красителями |
| Электронная | Вместо светового пучка используется поток электронов | 0,1 - 0,2 нм | Применяется для изучения строения вирусов, тонкой организации различных структур микроорганизмов |

ОСНОВНЫЕ СЛОЖНЫЕ СПОСОБЫ ОКРАСКИ ДЛЯ СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ

| Способ окраски | Цель окраски | Этапы окраски | Результат |
|-----------------------|---|--|---|
| По Граму | Окраска мазков из клинического материала, дифференциация бактерий | 1. Генциан-фиолет 2. р-р Люголя 3. C_2H_5OH (смыть водой) 4. фуксин | Грамотрицательные бактерии окрашены в <u>красный цвет</u> , а грамположительные – в <u>фиолетовый</u> |
| По Цилью-Нельсену | Выявление кислотоустойчивых бактерий | 1. Фуксин Циля (каболовая к-та) 2. Подогрев (5 раз) 3. H_2SO_4 (смыть водой) 4. Метиленовый синий | Кислотоустойчивые бактерии окрашены в <u>красный цвет</u> , остальные – в <u>синий</u> |
| По Ожешко | Выявление спор | 1. HCl (далее – метод Циль-Нильсена) 2. Фуксин Циля (каболовая к-та) 3. Подогрев (5 раз) 4. H_2SO_4 (смыть водой) 5. Метиленовый синий | Споры окрашены в красный цвет, бактерии – в синий |
| По Бурри-Гинсу | Выявление капсул | 1. Тушь+ взвесь бактерий 2. Фиксация 3. Фуксин | На темном фоне (тушь) видны красного цвета бактерии и <u>неокрашенные капсулы</u> |
| По Романовскому-Гимзе | Окраска мазков клинического материала и простейших | 1. Фиксация в смеси Никифорова 2. Азур + эозин + метиленовый синий 3. Смыть водой | Ядра эукариотических клеток окрашены в фиолетово-красный цвет, цитоплазма – в голубовато-синий |

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Классическое бактериологическое (вирусологическое, микологическое) исследование (называемое «золотым стандартом» микробиологической диагностики). Его целью является **выделение и идентификация возбудителя**.

Алгоритм бактериологического (вирусологического, микологического) исследования складывается из следующих основных этапов:

- 1) первичная микроскопия (необязательный);
 - 2) первичный посев для выделения чистой культуры;
 - 3) накопление чистой культуры;
 - 4) изучение комплекса биологических свойств выделенной культуры и ее идентификация.
- Идентификацию чистых культур (до вида микроорганизма) проводят с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических, токсигенных и антигенных свойств микроорганизма. Большинство исследований включает определение чувствительности к антимикробным препаратам у выделенного возбудителя. Для эпидемиологической оценки роли микроорганизма проводят внутривидовую идентификацию определением фаговаров, биоваров, резистентваров и т.д.

Классическое микробиологическое исследование имеет ряд недостатков. Прежде всего, это достаточно длительный процесс. Его минимальный срок 3-4 дня, но могут пройти многие дни и даже недели, прежде чем выделенный возбудитель будет точно идентифицирован. Для некоторых патогенных бактерий (холерного вибриона, дифтерийных бактерий) разработаны ускоренные методы выделения и идентификации, но и они позволяют получить ответ не ранее 36-48 часов. Задача микробиологических исследований — выделить из исследуемого материала микроорганизмы и идентифицировать, то есть определить их видовую принадлежность.

Основой микробиологических исследований является бактериологический метод диагностики, суть которого – выделение микроорганизмов в чистой культуре и их идентификация. Для идентификации микроорганизмов изучают следующие свойства:

1. Морфологические
2. Тинкториальные
3. Культуральные
4. Биохимические
5. Патогенные: ферменты патогенности – лецитиназа, плазмакоагулаза и пр.; токсигенность – способность продуцировать экзотоксины (дифтерийная палочка, золотистый стафилококк) (подробно вопрос был рассмотрен в предыдущем семестре, см. тему «Инфекция. Патогенность и вирулентность микроорганизмов»)
6. Антигенные (серологические) (подробно вопрос был рассмотрен в темах раздела «Иммунитет», см. предыдущий семестр)
7. Фаголизависимость – способность лизироваться бактериофагами (вирусами бактерий): чувствительность к лечебным фагам (для лечения инфекционного заболевания) и чувствительность к диагностическим фагам (в довом, типовым); фаготипирование – определение чувствительности к типовым фагам, проводится с целью определения источника и путей распространения микроорганизмов в окружающей среде или среди коллектива (подробно вопрос был рассмотрен в теме «Бактериофагия», см. соответствующую тему)
8. Бактериоциновчувствительность и бактериоциногенность: проводится с целью определения источника и путей распространения микроорганизмов в окружающей среде или среди коллектива (см. тему «Генетика бактерий»)
9. Чувствительность к антимикробным препаратам: антибиотикам, химиотерапевтическим препаратам и антисептикам (для лечения инфекционного заболевания, тема «Антибиотики»), дезинфектантам (для выбора режима дезинфекции, см. тему «Асептика, антисептика. Дезинфекция, стерилизация»).

**Принципиальная схема (алгоритм) бактериологического исследования
патологического материала.**

| Этапы | Цель | Ход исследования |
|-------|--|---|
| I | Выделение чистой культуры | 1. Микроскопия мазка, приготовленного из патологического материала, с целью обнаружения микроорганизмов. 2. Посев исследуемого материала на плотные питательные среды методом механического разобщения для получения изолированных колоний – как источника чистой культуры 3. Инкубация посевов при оптимальных условиях (обычно 18-20 ч при 35° С). 4. Изучение культуральных свойств выросших колоний. 5. Микроскопия мазков, приготовленных из колоний и окрашенных по Граму: изучение морфологических и тинкториальных свойств. |
| II | Накопление чистой культуры | 1. Пересев колоний на скошенный агар для накопления чистой культуры 2. Инкубация посевов при оптимальных условиях (обычно 18-20 ч при 35° С) 3. Визуальная оценка роста культуры на скошенном агаре (выявление видимых признаков присутствия посторонней микрофлоры). 4. Микроскопия мазков, приготовленных со скошенного агара и окрашенных по Граму: подтверждение чистоты выросшей культуры. |
| III | Идентификация на основании изучения свойств выделенной чистой культуры | 1. Посев чистой культуры на дифференциально-диагностические среды с целью изучения необходимых для идентификации свойств. 2. Инкубация посевов при оптимальных условиях (обычно 18-20 ч при 35° С). 3. Учет результатов. |

Основной недостаток бактериологического метода — длительность исследования — от 3 до 5 суток, а в отдельных случаях и более.

Результаты многих диагностических исследований на предмет обнаружения возбудителей в значительной степени зависят от их вида, а также от времени и способа взятия патологического материала. Характер материала определяется клиническими особенностями заболевания: это должны быть те субстраты или биологические жидкости, в которых на данной стадии заболевания наиболее вероятно присутствие возбудителей. Успех проведения бактериологического метода во многом зависит от предварительного этапа, включающего забор исследуемого материала и его транспортировку, оформление направления в бактериологическую лабораторию.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Биологические методы направлены на определение наличия токсинов возбудителя в исследуемом материале и на обнаружение возбудителя (особенно при незначительном исходном содержании в исследуемом образце или когда возбудитель не может быть обнаружен методом посева, - например, при вирусных и риккетсиозных заболеваниях).

Животных заражают для выделения чистой культуры возбудителя в тех случаях, когда нельзя получить ее другими способами (например, при загрязнении исследуемых объектов посторонней микрофлорой, подавляющей рост возбудителя; при незначительном содержании микроорганизмов или переходе их в фильтрующиеся формы).

Методы включают заражение чувствительных лабораторных животных (чувствительных к предполагаемому возбудителю) исследуемым материалом с последующим выделением чистой культуры патогена либо установлением факта присутствия микробного токсина и его природы, либо воспроизводят характерную клиническую картину.

Моделирование экспериментальных инфекций у чувствительных животных — важный инструмент изучения патогенеза заболевания и характера взаимодействий внутрисистемы микроорганизм—макроорганизм. Для проведения биологических проб используют только здоровых животных определённой массы тела и возраста.

Инфекционный материал вводят внутрь, в дыхательные пути, внутрибрюшинно, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно и подкожно, в переднюю камеру глаза, через трепанационное отверстие черепа, субокципитально (в большую цистерну головного мозга). У животных прижизненно забирают кровь, экссудат из брюшины, после гибели — кровь, кусочки различных органов, СМЖ, экссудат из различных полостей.

Недостатки: а) необходимость содержания вивария; б) длительность проведения исследования. Кроме того, даже при лабораторном заражении далеко не всегда удается выделить возбудителя, что особенно характерно для вирусных инфекций.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ метод заключается в определении титра специфических антител в сыворотке больного. Для его реализации используют различные реакции иммунитета, как простые (агглютинация и ее разновидности), так и сложные (РСК, ИФА и др.).

Классическая серодиагностика основана на:

- 1). Определении антител к возбудителю **в диагностическом титре**;
- 2). Обнаружение в исследуемой сыворотке крови антител к возбудителю ряда инфекционных болезней недостаточно для постановки диагноза, поскольку оно может отражать наличие постинфекционного или поствакцинального иммунитета. Именно поэтому исследуют парные сыворотки больного, взятые в первые дни болезни и через 7-10 дней (иногда этот интервал может быть более длительным). В этом случае оценивают нарастание титра антител. **Нарастание титра антител в 4 раза и более свидетельствует об инфекционной природе антител.**
- 3). При экзотических инфекционных болезнях, а также при гепатитах, ВИЧ-инфекции и при некоторых других заболеваниях сам факт определения антител свидетельствует об инфицированности пациента и имеет диагностическое значение.

Серологический метод диагностики применяют с конца первой-начала второй недели заболевания. Для обнаружения антитела к исследуемой сыворотке прибавляют известный антиген. Эти препараты, называемые диагностикумами, представляют собой взвесь убитых микроорганизмов (их отдельных антигенов) или эритроцитов (частиц латекса), на которых адсорбированы микроорганизмы или их антигены.

СОБСТВЕННО ИММУННЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

Собственно-иммунный метод (экспресс)

Цель: поиск антигенов микробов в патологическом материале с помощью серологических иммунных реакций.

РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА

Серологическими называют реакции иммунитета между антигенами (АГ) и антителами (АТ). Детерминанта АГ связывается с активным центром АТ. Соединение АГ и АТ осуществляется посредством водородных и гидрофобных связей, взаимодействия ионов, кулоновских и ван-дер-ваальсовых сил. Прочность соединения АГ с АТ обеспечивается не только силами связывания, но и оптимальной адаптацией активного центра АТ к АГ-детерминанте. Серологические реакции протекают в две фазы. Первая — специфическая невидимая — заключается во взаимодействии АГ с АТ. Вторая фаза — видимая — проявляется в зависимости от типа реакции, который определяется свойствами АГ, АТ и другими ингредиентами реакций. Различают несколько типов реакций: агглютинация, преципитация (иммунная диффузия), лизис, нейтрализация и др.

Реакция агглютинации

В реакции агглютинации (РА) антиген участвует в виде корпускулярной частицы. Это могут быть суспензии микроорганизмов, клеток организма, например эритроцитов.

смешивании со специфической антисывороткой происходит склеивание и оседание визуально различимых хлопьев — иммунных комплексов.

Реакцию агглютинации можно ставить качественно — на стекле и количественно — в пробирках, где готовятся разведения сыворотки.

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА) является своеобразной модификацией РА.

Сущность ее состоит в том, что молекулы антигена адсорбируются на поверхности эритроцитов (после обработки эритроцитов танином или формалином). Такие «нагруженные» АГ эритроциты приобретают способность агглютинироваться иммунной сывороткой, специфичной для данного АГ.

Образование комплекса АГ—АТ влечет за собой и склеивание эритроцитов (на дне лунки или пробирки образуется гемагглютинат в виде «перевернутого зонтика»), что легко учитывать. Таким образом, эритроциты не участвуют непосредственно в образовании комплекса АГ—АТ, но служат его индикаторами.

РНГА более чувствительна, чем РА.

Реакция Кумбса

Это тест на выявление неполных антител, которые сами не могут агглютинировать антигены, но способны к ним присоединяться. Реакцию проводят поэтапно: к сыворотке крови обследуемого добавляют эритроцитарный диагностикум — известные антигены, адсорбированные на эритроцитах. После инкубации эритроциты отмывают и добавляют кроличьи АТ против человеческих

глобулинов. В результате антиглобулиновая сыворотка склеивает эритроциты через образовавшиеся на них комплексы АГ—АТ.

Существуют две разновидности реакции Кумбса: прямой и непрямой:

- Прямой метод: выявление антирезусных антител, адсорбированных на эритроцитах новорождённого.

Кровь берут у новорождённого, отмывают эритроциты, добавляют к ним антиглобулиновые антитела: реализуется феномен «решётки» - происходит видимая глазом агглютинация эритроцитов

- Непрямой метод: выявление антирезусных антител в сыворотке матери.

///1. В пробирку с материнской сывороткой вносят стандартные резус-положительные эритроциты. На эритроцитах адсорбируются антирезусные антитела сыворотки матери.

2. Вносят в пробирку антиглобулиновую сыворотку (антиглобулиновые антитела): реализуется феномен «решётки» - происходит видимая глазом агглютинация эритроцитов

Реакция преципитации

В реакции преципитации (РП) участвует мелкодисперсный (растворимый антиген). При контакте с антителами — преципитинами образуется осадок.

Реакцию преципитации можно проводить в жидкой среде (в узких пробирках) и в геле (в чашках Петри). При постановке РП в узких пробирках жидкость, содержащую один из реагентов, например, прозрачный экстракт из микробных клеток (0,2 мл), наслаивают на прозрачную преципитирующую сыворотку (0,2 мл). В положительных случаях на границе соприкосновения жидкостей через 1—5 минут образуется серо-белое кольцо. РП, как и РА, идет в электролите, но отличается более высокой чувствительностью.

///Схемы реакций преципитации в пробирке (А) и агаре (Б).

Одной из разновидностей РП в геле является реакция определения токсигенности дифтерийной палочки. Для этого в чашку Петри на питательную среду помещают полоску стерильной фильтровальной бумаги, пропитанную антитоксической противодифтерийной сывороткой. Затем чашку засевают испытуемыми культурами в виде пятчиков на расстоянии 0,6—0,8 см от края бумаги. Чашки инкубируют при 37°C в течение суток. При наличии токсигенной культуры в месте взаимодействия токсина с антитоксином образуются линии преципитации в виде дуг (усов, полуколец).

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ)

Прямая (метод Кунса). Микроорганизмы, обработанные антителами, мечеными флюорохромами, способны светиться в люминесцентном микроскопе.

Непрямая. На первом этапе микроорганизмы взаимодействуют со специфической сывороткой. Далее воздействуют на образовавшийся иммунный комплекс антиглобулиновой сывороткой, меченной флюорохромом. Иммунный комплекс с помощью этого конъюгата светится в люминесцентном микроскопе.

Реакция связывания комплемента (РСК)

Это реакция лизиса антигена (например, цитолиза, бактериолиза) под действием антител с участием комплемента. Если антиген - это бактериальная клетка или вирус, то лизис не сопровождается видимыми проявлениями. Поэтому, чтобы обнаружить наличие комплекса АГ + АТ + комплемент в опытной системе, где неизвестен один из компонентов (АГ или АТ), используют индикаторную систему АГ + АТ, где оба компонента известны и лизис антигена хорошо проявляется, так как в качестве АГ берут эритроциты. Реакция основана на способности комплемента — комплексной системы белков нормальной сыворотки позвоночных — фиксироваться на комплексе АГ—АТ и последующем лизисе антигена. В РСК участвуют пять компонентов: АГ—АТ опытной системы, в которой один из реагентов неизвестен, комплемента и индикаторной системы.

Индикаторная — гемолитическая система состоит из взвеси эритроцитов барана и гемолитической сыворотки кролика, полученной путем его иммунизации эритроцитами барана. Если АГ и АТ в опытной системе соответствуют друг другу, то результатом этого взаимодействия является связывание комплемента. Индикаторная система выявляет свободный, несвязавшийся комплемент. Если комплемент остался свободным, то он свяжется с комплексом эритроциты — гемолитическая сыворотка и будет лизировать эритроциты. Таким образом, наличие гемолиза означает отрицательный результат РСК, а отсутствие гемолиза — положительный результат.

Иммуноферментный метод

Высокочувствительный метод выявления АГ или АТ на основе реакции АГ—АТ с применением меченных ферментами АГ или АТ.

Принципиальная схема иммуноферментного анализа для выявления АТ следующая. Известный АГ (вирус, белок) — диагностикум — фиксируется на твердой фазе. К нему добавляют сыворотку обследуемого с неизвестными АТ. После инкубации и промывки на антигене остаются специфичные к нему АТ, если таковые имелись в сыворотке обследуемого. Для обнаружения комплекса АГ—АТ к нему добавляют кроличью антиглобулиновую сыворотку, меченную ферментом (АГС-Ф). Для получения данной сыворотки иммунизируют кролика глобулинами человека. Полученную от кролика сыворотку метят каким-либо ферментом, например, пероксидазой хрена. Если в исследуемой сыворотке есть АТ к АГ (диагностикум), то они будут служить антигеном для антиглобулиновой сыворотки. После второй промывки образовавшийся комплекс АГ + АТ + АГС-Ф можно обнаружить, добавив субстрат к ферменту и индикатор на продукты расщепления субстрата. Изменение цвета индикатора свидетельствует о наличии искомых АТ в сыворотке обследуемого.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ.

При многих инфекционных заболеваниях развивается состояние повышенной чувствительности к повторному введению возбудителя или продуктов его жизнедеятельности. Такое состояние, называемое **инфекционной аллергией**, характерно для туберкулеза, туляремии, бруцеллеза, сапа, сифилиса, сибирской язвы, токсоплазмоза, паротита, простого герпеса и ряда других инфекций.

Для выявления инфекционной аллергии применяют аллергические диагностические пробы, для чего строго внутрикожно вводят соответствующий аллерген. Наличие гиперемии и инфильтрата указывает на положительный результат реакции, т. е. на наличие инфекционной аллергии.

Аллергический метод диагностики основан на аллергической реакции — реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

В основе формирования реакции ГЗТ лежит не гуморальный, а клеточный иммунный ответ организма на первый (сенсibilизирующий) контакт с определенным антигеном. Сенсibilизация связана с преимущественной пролиферацией Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного аллергена рецепторы. После этого в организме надолго сохраняется размножившийся клон сенсibilизированных Т-лимфоцитов, который вступает в реакцию с конкретным аллергеном при его повторном попадании в организм.

Выявление **клеточного** иммунного ответа - гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), **схема**

- * Введение внутрикожно **Аг** бактерий
- * Через 48 – 72 часа появляется воспаление
- * Измеряют величину покраснения и папулы
- **Аг Тх** выделяют **лимфокины** активация **Тцтл** активация **фагоцитов** воспаление

В реакциях ГЗТ участвуют: Т-хелперы (стимулируют образование Т-эффекторов через ИЛ-2) → Т-эффекторы (продуцируют лимфокины - хемоаттрактанты и привлекают макрофаги в очаг воспаления) → макрофаги (продуцируют медиаторы-монокины) → мононуклеарный инфильтрат на месте введения аллергена → величина инфильтрата зависит от степени сенсibilизации организма и достигает максимума через 24-48 ч

Аллергические диагностические пробы позволяют диагностировать туберкулез (реакция Манту), бруцеллез (проба Бюрне), туляремию (проба с тулярином), сибирскую язву (проба с антраксином), мягкий шанкр (реакция Дюкрея), проказу (реакция Мицуды), а последняя - даже дифференцировать туберкулоидную (лепромин-положительную) форму от лепроматозной (лепромин-отрицательной).

Положительная кожная аллергическая проба указывает, что введение аллергена при постановке пробы является повторным, т. е. индивидуум в прошлом имел контакт с микробным агентом. Здесь сказывается основной недостаток диагностической ценности кожно-аллергических проб, так как они могут быть положительными не только у инфицированных, но и у привитых против этих болезней, а также у лиц, переболевших много лет назад, в том числе и у носителей, т. е. положительный тест у здоровых лиц указывает только на контакт с микробным антигеном.

При определении природы заболевания истинное диагностическое значение имеет только переход от отрицательной кожной пробы к положительной, который наблюдается в течение болезни. Кроме того, **вираж** реакции, т. е. увеличение выраженности ее проявления при повторном

исследовании, также служит основанием для более детального обследования на инфицированность данным возбудителем.

При приеме некоторых препаратов кортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов, а также при некоторых заболеваниях (саркоидозе, болезни Ходжкина и отдельных опухолях) учет результатов постановки аллергических проб затруднен, потому что в этих случаях наблюдается так называемая **анергия**, т. е. значительное снижение общей кожной реактивности.

Более того, при появлении сыпи у детей, когда ребенок переносит одно из таких заболеваний, как корь, ветряная оспа, также может иметь место анергия, и в этот период при постановке пробы Манту туберкулиноположительный ребенок может стать временно туберкулиноотрицательным, т. е. получается ложноотрицательный результат.

Обязательная литература:

1. Зверев В.В., Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: в 2 т. Том 1. [Электронный ресурс]: учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-3641-7 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436417.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
2. Зверев В.В., Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2 т. Том 2. [Электронный ресурс]: учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 480 с. - ISBN 978-5-9704-3642-4 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436424.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
3. Зверев В.В., Микробиология, вирусология: руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс]: учеб. пособие / Зверев В.В. [и др.]; под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 360 с. - ISBN 978-5-9704-3495-6 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970434956.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
4. Сбойчаков В.Б., Микробиология, вирусология и иммунология: руководство к лабораторным занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие / под ред. В.Б. Сбойчакова, М.М. Карапаца. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 320 с. - ISBN 978-5-9704-3575-5 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435755.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
5. Зверев В.В., Основы микробиологии и иммунологии [Электронный ресурс] / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-2933-4 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970429334.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.

Дополнительная литература

1. Маннапова Р.Т., Микробиология и иммунология. Практикум [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Р. Т. Маннапова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 544 с. - ISBN 978-5-9704-2750-7 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970427507.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
2. Поздеев О.К., Медицинская микробиология [Электронный ресурс]: учебное пособие / Поздеев О.К. Под ред. В.И. Покровского - 4-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 768 с. - ISBN 978-5-9704-1530-6 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970415306.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.
3. Андреев В.А., Медицинская микология [Электронный ресурс]: руководство / В.А. Андреев, А.В. Зачиняева, А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков; под ред. В.Б. Сбойчакова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 208 с. - ISBN 978-5-9704-0828-5 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408285.html> – ЭБС «Консультант студента», по паролю.