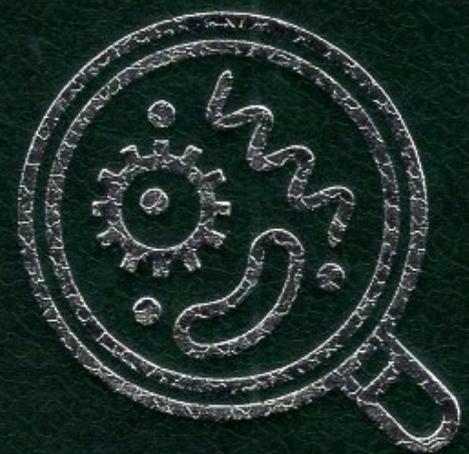


Э.Т.-А. Далецкая
Н.И. Зрячкин

ИНФЕКТОЛОГИЯ



Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Э.Г.-А. Донецкая, Н.И. Зрячкин

ИНФЕКТОЛОГИЯ

*Издательство
Саратовского государственного медицинского университета
2019*

УДК 616.9-036-02-092-07(035.3)

ББК 55.1я43

Д672

Донецкая, Э.Г.-А.

Д672 Инфектология / Э.Г.-А. Донецкая, Н.И. Зрячкин; Саратов. гос. мед. ун-т. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2019. – 300 с.

ISBN 978-5-7213-0721-8

В монографии с современных позиций обобщены основные положения инфектологии. Книга посвящена различным видам инфекций, особенностям их этиопатогенеза и клиническим проявлениям, влиянию на организм человека и современным методам микробиологической диагностики.

Предназначена для бактериологов – специалистов по лабораторной диагностике, преподавателей, ординаторов медицинских вузов.

УДК 616.9-036-02-092-07(035.3)

ББК 55.1я43

Рецензенты:

профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» доктор медицинских наук **Е.В. Алиева;**

заведующий кафедрой инфекционной болезни ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» профессор, доктор медицинских наук **А.А. Шульдяков**

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом СГМУ

ISBN 978-5-7213-0721-8

© Донецкая Э.Г.-А., Зрячкин Н.И., 2019

© Саратовский государственный
медицинский университет, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	11
ВВЕДЕНИЕ	12
ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКТОЛОГИИ	14
1.1. Особенности инфекционной болезни	15
1.2. Периоды течения инфекционной болезни.....	16
1.3. Ведущие синдромы в клинике инфекционных болезней.....	18
1.3.1. Синдром лихорадки	18
1.3.2. Синдром нейротоксикоза	20
1.3.3. Синдром токсикоза с эксикозом	22
1.3.4. Синдромы экзантемы и энантемы.....	23
1.3.5. Синдром лимфаденопатии	26
1.3.6. Синдром крупа	27
1.3.7. Синдром желтухи.....	30
1.3.8. Гепатолиенальный синдром	31
1.3.9. Диарейный синдром	32
1.4. Характеристика микроорганизмов как участников инфекционного процесса	33
1.5. Характеристика макроорганизма как участника инфекционного процесса	44
1.5.1. Клеточные механизмы противомикробной резистентности	45
1.5.2. Воспаление	46
1.5.3. Гуморальные механизмы противомикробной резистентности.....	48
1.5.4. Функциональные механизмы противомикробной резистентности.....	49

1.6. Характеристика факторов окружающей среды как участников инфекционного процесса	49
1.7. Класификация инфекционных болезней	51
ГЛАВА 2. МИКРОБИОЛОГИЯ СЕПСИСА	54
2.1. Особенности современной этиологии сепсиса	56
2.2. Микробиологическая диагностика сепсиса	58
ГЛАВА 3. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ	59
3.1. Особенности оппортунистических инфекций	59
3.2. Нормальная микрофлора организма	61
3.3. Дисбактериоз различных биотопов организма	66
3.4. Коррекция дисбактериоза	68
3.5. Нормальная микрофлора и дисбактериоз различных биотопов организма человека.....	69
3.5.1. Нормальная микрофлора кожи	69
3.5.2. Нормальная микрофлора полости рта	70
3.5.3. Нормальная микрофлора дыхательных путей	72
3.5.4. Дисбактериоз верхних дыхательных путей	73
3.5.5. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта.....	74
3.5.6. Нормальная микрофлора мочеполового тракта.....	75
3.5.7. Дисбактериоз мочеполового тракта женщин. Вагиноз.....	76
3.5.8. Нормальная микрофлора мочеполового тракта мужчин.....	77
ГЛАВА 4. ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	78
4.1. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	78
4.2. Госпитальный штамм	81
4.3. Особенности проектирования лечебно-профилактических учреждений, связанные с предупреждением возникновения внутрибольничных инфекций.....	83
4.4. Микробиология внутрибольничных лабораторных инфекций	84

ГЛАВА 5. МИКРОБИОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	86
5.1. Основные периоды внутриутробного и внеутробного развития плода	86
5.2. Пренатальная диагностика.....	93
5.3. Методы забора материала для микробиологической диагностики у плода	94
5.4. Микробиология внутриутробных бактериальных инфекций.....	94
5.4.1. Микробиология внутриутробного сифилиса	94
5.4.2. Микробиология внутриутробной гонококковой инфекции	96
5.4.3. Микробиология внутриутробного урогенитального хламидиоза.....	97
5.4.4. Микробиология внутриутробного микоплазмоза. Особенности патогенеза микоплазменной инфекции у беременных, плода и новорожденного	99
5.4.5. Микробиология внутриутробных вирусных инфекций.....	99
5.4.5.1. Микробиология внутриутробной герпесвирусной инфекции <i>Herpes virus zoster</i> – ветряная оспа	99
5.4.5.2. Микробиология внутриутробной цитомегаловирусной инфекции	101
5.4.6. Микробиология внутриутробной парвовирусной инфекции.....	103
5.4.7. Микробиология внутриутробной генитальной папилломавирусной инфекции	104
5.4.8. Микробиология внутриутробной краснухи	105
5.4.9. Микробиология внутриутробной ВИЧ-инфекции	107
5.4.10. Микробиология внутриутробного гриппа.....	108
5.5. Микробиология внутриутробных микозов. Микробиология внутриутробного кандидозного вульвовагинита	109
5.6. Микробиология внутриутробного токсоплазмоза	110
ГЛАВА 6. НОВЫЕ ИНФЕКЦИИ.....	112
6.1. Микробиология новых и вновь возникающих бактериальных инфекций.....	115
6.1.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных легионеллами.....	115

6.1.2. Микробиология инфекционных поражений, вызванных <i>Borrelia burgdorferi</i>	120
6.1.3. Микробиология инфекционного поражения, вызванного актиномицетами	124
6.1.4. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями <i>Tropheryma Whipplei</i>	128
6.1.5. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями рода <i>Nocardia spp.</i>	130
6.1.7. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями рода <i>Helicobacter</i>	135
6.1.8. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями <i>Clostridium difficile</i>	138
6.1.9. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями семейства <i>Bartonellaceae</i>	142
6.1.10. Микробиология инфекционных поражений, вызванных микоплазмами	144
6.1.10.1. Респираторный микоплазмоз.....	147
6.1.10.2. Мочеполовой микоплазмоз	149
6.1.10.3. Суставная форма микоплазмоза	151
6.1.11. Микробиология инфекционных поражений, вызванных <i>Ehrlichia spp.</i>	152
6.1.12. Микробиология инфекционных поражений, вызванных <i>Orientia tsutsugamushi</i>	154
6.1.13. Микробиология инфекционных поражений, вызванных <i>Chlamydia spp.</i>	156
6.1.13.1. Респираторный хламидиоз.....	160
6.1.13.2. Венерическая лимфогранулема.....	161
6.2. Микробиология новых и вновь возникающих инфекций вирусной этиологии	163
6.2.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусом семейства <i>Bornaviridae</i>	163
6.2.2. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусом рода <i>Metapneumovirus</i>	165
6.2.3. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусом семейства <i>Reoviridae</i> , рода <i>Rotavirus</i>	167
6.2.4. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами <i>Caliciviridae</i>	170

6.2.5. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Coronaviridae</i>	171
6.2.6. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Retroviridae</i>	174
6.2.6.1. ВИЧ-инфекция	174
6.2.6.2. Т-клеточный лейкоз человека	178
6.2.7. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Polyomaviridae</i>	180
6.2.8. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Herpesviridae</i>	182
6.2.8.1. Инфекционный мононуклеоз	184
6.2.8.2. Цитомегаловирусная инфекция	186
6.2.8.3. Внезапная экзантема (мононуклеозоподобный синдром)	188
6.2.8.4. Синдром хронической усталости	190
6.2.8.5. Саркома Капоши	191
6.2.9. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Parvoviridae</i>	193
6.2.9.1. Инфекционная эритема	194
6.2.9.2. Бокавирусная инфекция	195
6.2.10. Микробиология инфекционных поражений при некоторых новых вирусных гепатитах	196
6.2.10.1. Микробиология ТTV-гепатита	196
6.2.10.2. Микробиология SEN-гепатита	198
6.2.11. Микробиология арбо- и робовирусных инфекций	199
6.2.11.1. Классификация арбовирусных и робовирусных лихорадок	201
6.2.12. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Flaviviridae</i>	202
6.2.12.1. Лихорадка Денге	203
6.2.12.2. Желтая лихорадка	204
6.2.12.3. Кьясанурская лесная болезнь	206
6.2.12.4. Лихорадка Западного Нила	207
6.2.13. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Bunyaviridae</i>	208
6.2.13.1. Крым-Конго геморрагическая лихорадка	209
6.2.13.2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	210

6.2.14. Инфекционные поражения, вызванные вирусами семейства <i>Filoviridae</i>	211
6.2.14.1. Микробиология лихорадки Эбола.....	212
6.2.14.2. Лихорадка Марбург	214
6.2.15. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Arenaviridae</i>	215
6.2.15.1. Лихорадка Ласса	215
6.2.15.2. Лимфоцитарный хориоменингит	217
6.2.16. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства <i>Togaviridae</i>	218
6.2.16.1. Лихорадка Чикунгунья.....	219
6.3. Микробиология новых микозов	220
6.3.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных грибами <i>Pneumocystis carinii</i>	220
6.4. Микробиология новых инвазий паразитарной этиологии.....	223
6.4.1. Микробиология инвазивных поражений, вызванных паразитом <i>Cryptosporidium parvum</i>	223
6.4.2. Микробиология инвазивных поражений, вызванных паразитом <i>Isospora belli</i>	224
ГЛАВА 7. БИОПЛЕНОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ.....	227
7.1. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока.....	229
7.2. Биопленочные инфекции в урологии.....	232
7.2.1. Уретральный катетер	232
7.2.2. Мочеточниковые стенты	233
7.3. Биопленка в стоматологии	233
7.3.1. Зубная бляшка	233
7.3.2. Протезная биопленка.....	234
7.4. Биопленочные инфекции в ортопедии.....	234
7.5. Биопленочные инфекции в кардиологии.....	235
7.6. Биопленочные инфекции в реаниматологии.....	236
7.7. Биопленочные инфекции в гинекологии	238
7.7.1. Биопленка при бактериальном вагинозе	238
7.8. Биопленочные инфекции при эндоскопии	239
7.9. Биопленочные инфекции в офтальмологии	240

ГЛАВА 8. МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ	241
8.1. Общие вопросы	241
8.2. Прионные болезни	243
8.3. Функции прионов	244
8.4. Генетический контроль.....	245
8.5. Механизм накопления прионных белков.....	245
8.6. Эпидемиология прионных болезней.....	246
8.7. Патогенез и особенности прионных инфекций	248
8.8. Клиника различных форм прионных инфекций	249
8.8.1. Болезнь Крейтцфельда – Якоба	249
8.8.2. Синдром Герстмана – Штреусслера – Шейнкера	250
8.8.3. Фатальная семейная инсомния.....	250
ГЛАВА 9. ИНФЕКЦИИ И ИНВАЗИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ.....	251
9.1. Бактериальные инфекции, передаваемые половым путем	254
9.1.1. Сифилис	254
9.1.2. Гонорея.....	257
9.1.3. Шанкроид (мягкий шанкр)	260
9.1.4. Урогенитальный хламидиоз.....	261
9.1.5. Венерическая лимфогранулема	264
9.1.6. Гранулема венерическая (донованоз)	266
9.1.7. Уретрит, ассоциированный с <i>Mycoplasma genitalium</i>	267
9.2. Вирусные инфекции, передаваемые половым путем	268
9.2.1. Контагиозный моллюск мочеполовой системы	268
9.2.2. Поражение мочеполовой системы при герпесвирусной инфекции	269
9.2.3. Поражение мочеполовой системы при папилломавирусной инфекции.....	271
9.2.4. Вирусный гепатит В	272
9.2.5. Вирусный гепатит С	273
9.3. Грибковые инвазии, передаваемые половым путем	274
9.3.1. Поражение мочеполовой системы при кандидозном вульвовагините	274
9.4. Паразитарные инвазии, передаваемые половым путем	276
9.4.1. Мочеполовой трихомониаз	276
9.4.2. Лобковый педикулез (фтириаз)	278
9.4.3. Чесотка.....	279

ГЛАВА 10. АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ	281
10.1. Общие вопросы	281
10.2. Биологические особенности анаэробных бактерий	282
10.3. Классификация анаэробов по способности к спорообразованию	283
10.3.1. Неклостридиальные анаэробы	283
10.3.2. Клостридиальные анаэробы	286
10.4. Классификация анаэробной инфекции	287
10.4.1. Классификация анаэробной инфекции по клинико-морфологическим формам	287
10.4.2. Классификация анаэробной инфекции по анатомическим проявлениям	288
10.4.3. Классификация анаэробной инфекции по источнику происхождения	288
10.4.4.1. Основные клинические формы анаэробной инфекции.....	288
10.5. Анаэробные клостридиальные инфекции	290
10.5.1. Микробиология столбняка	291
10.5.2. Микробиология газовой гангрены	292
10.5.3. Микробиология ботулизма.....	294
10.6. Неклостридиальная анаэробная инфекция.....	295
10.7. Особенности клиники неклостридиальных инфекций	296
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	 297
 РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	 298

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБИ – внутрибольничные инфекции

ВУИ – внутриутробные инфекции

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛЦР – лигазная цепная инфекция

МПА – мясопептонный агар

МФА – метод флуоресцирующих антител

НК – нуклеиновая кислота

ОТ-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией

ПИФ – прямая реакция флюоресценции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИА – радиоиммунный анализ

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РНИФ – непрямая реакция флюоресценции

РНК – рибонуклеиновая кислота

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РСК – реакция связывания комплемента

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

Ig – иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Инфектология – это медицинская наука, в рамках которой изучается развитие инфекционного процесса, болезни или патологии в организме, разрабатываются методы диагностики, а также исследуются лечение и профилактика возникающих заболеваний. Инфектология объединяет микробиологию и инфекционные болезни.

XXI век характеризуется ускоренной эволюцией инфекционных болезней, усовершенствованием классификации различных их групп. Это поставило перед учеными и врачами одну из первоочередных задач – изучить инфекционный процесс, определить различные его проявления в клинической практике. Появились новые группы инфекций, которые можно было объединить по определенным признакам.

Среди инфекционных болезней выделилась группа онкологической патологии, вызываемой онкогенными вирусами, чья роль как этиологического фактора в настоящее время доказана. Это герпесвирусы, папилломавирусы, вирусы гепатита *B* и *C*, некоторые серовары аденовирусов, вирусы Т-клеточного лейкоза. Все перечисленные представители обладают выраженным онкогенным потенциалом.

На повестку дня встал вопрос о роли микроорганизмов в возникновении и течении психических болезней – это в том числе вирус Борна, антитела к нему обнаружены в крови больных шизофренией, маниакально-депрессивным синдромом. Герпесвирусы 6-го и 7-го типов, возможно, являются этиологическим фактором синдрома хронической усталости.

Один из важнейших вопросов в современной инфекционной патологии – это образование и распространение биопленочных инфекций. В составе биопленки бактерии находятся в изоляции от действия антибиотиков, что усложняет лечение биопленочных инфекций.

Сложившаяся сегодня в Российской Федерации ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем, поистине угрожающая.

В настоящее время насчитывается более 20 инфекций и инвазий, передаваемых половым путем. Они характеризуются высокой контагиозностью и быстрым распространением среди определенных групп населения.

В конце XX века в мире актуальной стала проблема «вновь возникающих и вновь возвращающихся» инфекций. Были обнаружены возбудители неизвестных ранее инфекций – это болезни, инфекционная природа которых была расшифрована недавно: первичная карцинома печени (вирус гепатита *B*), болезнь легионеров (*Legionella spp.*), язва двенадцатиперстной кишки (*Helicobacter pilori*), цирроз печени (вирус гепатита *C*), рак шейки матки (онкогенные штаммы папилломавирусов), болезнь Капоши (вирус герпеса HHV-8), боррелиозы (*Borrelia burgdorferi*). Большое значение приобретают инфекции, которые относились к редким болезням (болезнь Уиппла, нокардиоз, актиномикоз, микоплазмоз), а в настоящее время вызывают большое беспокойство у инфекционистов и врачей других специальностей.

Давно побежденные заболевания стали не просто появляться среди инфекционной патологии, но проявляться как эпидемии. К этим инфекциям относятся дифтерия, туберкулез, сифилис и корь. Изучение проблемы «возвращающихся инфекций» позволило выделить причины этого процесса: социальные факторы, возрастающая устойчивость микроорганизмов к противомикробным средствам, снижение контроля проведения вакцинопрофилактики, ухудшающееся состояние экологии.

Представленная в монографии классификация бактерий основана на Systematic Bacteriology Second Edition Don J. Brenner Springer, 2005.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКТОЛОГИИ

Раздел медицинской микробиологии, который изучает взаимоотношения между микробами-возбудителями и макроорганизмом (т.е. организмом человека), носит название «учение об инфекции».

Инфекция – совокупность биологических реакций, возникающих в макроорганизме в ответ на внедрение и размножение инфекционного агента.

Инфекционная болезнь – это клиническая форма проявления инфекции.

Инфекционные болезни – это большая группа болезней, вызванных различными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

К инфекционным болезням также традиционно относят заболевания, вызываемые не только живым возбудителем, но и продуктами их жизнедеятельности, накопленными, например, в пищевых продуктах. Наличие этиологического агента, формирование антитоксического иммунитета и возможность развития инфекционного процесса позволяют относить эти заболевания к инфекционным (ботулизм и др.). Инфекционные болезни в отличие от соматических всегда этиологически обусловлены, то есть вызваны возбудителем или продуктами его жизнедеятельности.

Бактерионосители – это практически здоровые люди. Между тем в организме бактерионосителя есть болезнетворные микробы, они размножаются, выделяются в окружающую среду, и бактерионосители часто являются основным источником распространения соответствующих возбудителей. Таким образом, при бактерионосительстве нет инфекционной болезни, но есть инфекция, на внедрение инфекционного агента организм отвечает биологическими реакциями.

Носителей можно разделить на группы:

1. В первую входят люди, которые переболели какой-либо инфекцией. Клиническое выздоровление наступает у них раньше полного освобождения организма от возбудителя. Такая ситуация возникает после перенесенной холеры, бактериальной дизентерии, менингококковой инфекции, полиомиелита. Постинфекционное носительство, регистрируемое до 2–3-го месяцев, называют острым, более трех месяцев – хроническим.

Бактерионосительство сопровождается иммунологическими изменениями в макроорганизме, но есть исключение (!).

2. Во вторую входят здоровые микробоносители. При этой форме иммунологических изменений в организме не происходит (например, как при заражении просветной формой амебы).

Персистенция – это длительное пребывание микробов в макроорганизме. Механизмы персистенции разные: это образование L-форм, цист, дефектных вирусных частиц, формирование лекарственной устойчивости, способность к внутриклеточному паразитированию. Микроорганизмы в окружающую среду не выделяются, и человек, в организме которого есть персистирующие формы, является эпидемиологически безопасным.

1.1. Особенности инфекционной болезни

Рассуждая об инфекционных болезнях как о частном (клиническом) проявлении инфекции, необходимо отметить, что инфекционные болезни отличаются от других соматических болезней, поражающих человека.

Первое отличие, которое было известно еще с древнейших времен, заключается в том, что **инфекционная болезнь имеет своего возбудителя**. Она этиологически обусловлена, и этим этиологическим фактором является микробный агент. Таким образом, есть микробный агент – есть инфекционная болезнь, нет микробного агента – нет инфекционной болезни.

Очень часто микробный агент должен быть специфичен, например, дифтерией можно заболеть, только если в организм попадут коринебактерии дифтерии. Никакие другие микробы этой болезни не вызывают.

Однако так обстоит дело не всегда. Например, пневмонию могут вызвать разнообразные микроорганизмы. Это полиэтиологическое заболевание.

Второе отличие. Эта особенность была известна человечеству за много веков до того, как мир узнал о существовании микроорганизмов. Было известно, что инфекционные болезни могут передаваться от больного здоровому, то есть они заразны. В древние времена больницы, в которых лечили таких больных, и кладбища, на которых их хоронили, называли «заразными», поскольку знали, что больной человек может заразить здорового и их нужно изолировать друг от друга.

Третье отличие. После перенесенной инфекции оставалась **более или менее выраженная степень невосприимчивости к повторному заражению**. Это значит, если она высока, то повторно этой болезнью не болеют, а если она низкая или ее нет вообще, то можно несколько раз в год болеть одной и той же инфекцией.

Четвертое отличие. Любая инфекционная болезнь характеризуется **четко выраженной цикличностью**, то есть в течении инфекционной болезни можно выделить несколько периодов развития.

В отличие от соматических заболеваний инфекционные болезни имеют **источник инфекции, пути передачи и восприимчивый макроорганизм**.

1.2. Периоды течения инфекционной болезни

Инкубационный период. Сначала микробы проникают в макроорганизм. В месте входных ворот происходит адгезия возбудителя на чувствительных клетках организма. Длительность этого периода различна: иногда несколько часов (при гриппе), иногда несколько дней (дифтерии), а порой и десятилетий (лепте).

Продромальный период. В этот период происходит **колонизация чувствительных биотопов в организме хозяина**. Прикрепившись к субстрату, бактерии колонизируют поверхности участков кожи или слизистых оболочек. Например, возбудители гонореи колонизируют и размножаются на цилиндрическом эпителии уrogenитального тракта.

При отсутствии адгезии инфекционный процесс не развивается. Некоторые микроорганизмы способны пенетрировать (*penetrate* – прони-

каться внутрь) в эукариотическую клетку, размножаться в ней, вызывая разрушение и распространение патологического процесса. Человек еще не болен, но уже и не здоров. Появляются характерные **неспецифические признаки** продромы: болит голова, адинамия, вялость, потеря аппетита, субфебрильная температура. В этот период возбудитель, как правило, **не выделяется в окружающую среду**.

Его продолжительность тоже может быть разной. Если он четко выражен, то считается, что инфекционная болезнь развивается постепенно. Однако может быть так, что этот период очень короткий и его трудно уловить. В этом случае инфекционная болезнь начинается остро. Так, если ребенок заболел скарлатиной, то можно назвать не только день, когда он заболел, но и час. Еще утром он мог быть здоров, а к полудню появляется высокая температура тела, высыпания.

Эти первые периоды **неспецифические**, они характерны для любой инфекционной болезни. Специфика проявляется на следующем этапе.

Период разгара болезни. Все основные признаки болезни четко выражены. Проявляется специфический **симптомокомплекс отдельной инфекции**. Например, пленчатые налеты в зеве и гортани при дифтерии. **Это специфический период.** Больной заразен, так как возбудитель выделяется во внешнюю среду.

Период разгара болезни сменяется периодом исхода. Исход инфекционных болезней может быть разным:

1. От инфекционных болезней умирали и умирают до сих пор – **летальный исход (при бешенстве, ВИЧ-инфекции)**.

2. Другой исход – **реконвалесценция**. Это полное клиническое и бактериологическое выздоровление. Выздоровление при инфекционных болезнях может быть **полным** – (и клиническим, и микробиологическим) и **неполным** (клиническое выздоровление наступает, а микробиологическое нет). В этом случае формируется бактерионосительство или персистенция, когда возбудитель долгие месяцы, а то и годы сохраняется в организме человека.

И наконец, инфекционные болезни имеют общие синдромы: лихорадка, поражение центральной нервной системы (апатия, адинамия, вялость или, наоборот, возбуждение).

Для возникновения инфекционной болезни нужно сочетанное во времени и пространстве взаимодействие трех факторов: **этиологического (микроорганизма), восприимчивого макроорганизма, влияния окружающей среды**.

Долевое участие всех этих факторов в процессе возникновения инфекции одинаково. И нет более или менее значимого фактора. И микроорганизм, и окружающая среда, и восприимчивый макроорганизм являются определяющими, важнейшими. Если выпадает один фактор, инфекционная болезнь не возникает.

1.3. Ведущие синдромы в клинике инфекционных болезней

1.3.1. Синдром лихорадки

Лихорадка – защитно-приспособительная реакция макроорганизма, возникающая при воздействии экзо- и эндогенных пирогенов на терморегулирующий центр, характеризующаяся активной временной перестройкой терморегуляции и направленная на повышение температуры тела.

Наиболее часто лихорадка развивается в случае инфицирования организма человека вирусами и бактериями, и при этом токсины вирусов и микробов являются экзогенными пирогенами.

Лихорадка, как и любой типовой патологический процесс, выполняет чаще всего защитно-приспособительную роль, но при определенных условиях может иметь патогенное значение для организма человека. Повышение температуры тела при ряде инфекционных заболеваний препятствует размножению многих патогенных микробов и вирусов, снижает резистентность их к лекарственным препаратам.

Следует различать степени повышения температуры: в пределах 37–38 °С – *субфебрильная*, 38–39 °С – *умеренно повышенная*, 39–40 °С – *высокая*, выше 40 °С – *чрезмерно высокая*; температура выше 41–42 °С называется *гиперперетической*, она сопровождается тяжелыми нервными явлениями и сама по себе может быть опасна для жизни.

Важное значение для диагноза имеет не только установление повышенной температуры, но и определение суточных ее колебаний, т.е. типа лихорадки.

Выделяют следующие основные типы лихорадки:

1. *Постоянная лихорадка (febris continua)* характеризуется тем, что в течение суток разница между утренней и вечерней температурой не

превышает 1 °С, например во II стадии брюшного тифа, при крупозном воспалении легких.

2. *Послабляющая (ремиттирующая) лихорадка (febris remittens)* дает суточные колебания температуры больше 1 °С, причем утренний минимум выше 37 °С; она часто бывает при III стадии брюшного тифа, гнойных заболеваниях и очаговой пневмонии.

3. *Перебегающая (интермиттирующая) лихорадка (febris intermittens)* отличается суточными колебаниями температуры больше 1 °С, причем минимум ее лежит в пределах нормы.

4. *Истоющая (гектическая) лихорадка (febris hectic)* характеризуется сильными повышениями температуры (до 2–4 °С) и падением ее до нормы и ниже; она часто сопровождается изнуряющими потами, чаще всего встречается при нагноениях и сепсисе.

5. *Извращенная (обратный тип) лихорадка (febris inversus)* характеризуется тем, что утренняя температура бывает выше вечерней и наблюдается иногда при сепсисе и бруцеллезе.

6. *Неправильная лихорадка (febris irregularis)* отличается разнообразными и неправильными суточными колебаниями. Такого типа лихорадка встречается часто при сепсисе.

7. *Волнообразная (ундулирующая) лихорадка (febris undulans)* характеризуется постепенным нарастанием температуры и затем ее понижением до нормальных цифр. «Волны» следуют друг за другом в течение длительного времени. Типично для бруцеллеза.

8. *Возвратная лихорадка (febris recurrens)* характеризуется строгим чередованием периодов высокой температуры с безлихорадочными. Отмечается при возвратном тифе.

В течении лихорадки различают периоды нарастания температуры (*stadium incrementi*); высокой температуры (*stadium fastigii*); снижения температуры (*stadium decrementi*).

Снижение температуры может произойти постепенно – в течение нескольких дней. Такое окончание лихорадки называется *лизисом*. Быстрое падение температуры до нормы в течение суток называется *кризисом*. При некоторых заболеваниях (например, брюшном тифе) в периоде спадения лихорадки суточные колебания температуры превышают 1 °С (*амфиболический период*).

Правильное чередование лихорадочных приступов (озноб, жар, падение температуры с потом) и безлихорадочных периодов наблюдается часто при малярии; приступы при малярии могут повторяться ежеднев-

но (ежедневная лихорадка – *febris quotidiana*), через день (трехдневная лихорадка – *febris tertiana*) или через два безлихорадочных дня (четырёхдневная лихорадка – *febris quartana*).

Иногда наблюдается кратковременное повышение температуры в течение нескольких часов (однодневная, или эфемерная, лихорадка – *febris ephetnera*, или *febricula*) при легких инфекциях.

Лихорадка продолжительностью до 15 дней называется *острой*, длящаяся больше 15 дней – *хронической*.

1.3.2. Синдром нейротоксикоза

Нейротоксикоз – реакция организма человека на прямое токсическое воздействие продуктов распада и токсинов микроорганизмов (вирусов, бактерий, риккетсий) на ЦНС.

При нейротоксикозе развиваются нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга, что приводит к отеку мозга, диапедезным кровоизлияниям и очаговым некрозам нервной ткани.

Первая фаза нейротоксикоза – ирритативная – проявляется процессами возбуждения со стороны ЦНС.

Во второй фазе нейротоксикоза – фазе угнетения – возбуждение ЦНС сменяется угнетением: появляется нарушение сознания различной степени выраженности (от soporозного до коматозного), угнетение рефлекторной деятельности. Эта фаза сопровождается развитием ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови).

Существует несколько основных проявлений нейротоксикоза:

1. Гипертермический синдром – высокая температура тела – 40–41 °С, которая плохо снижается под воздействием медикаментозных препаратов и физических методов охлаждения. На фоне высокой температуры могут наблюдаться клонико-тонические судороги.

2. Энцефалический (судорожный) синдром – наличие клонико-тонических судорог и очаговой симптоматики со стороны черепно-мозговых нервов.

Требуется проведение спинномозговой пункции с целью проведения дифференциального диагноза энцефалической реакции / энцефалита. Данный синдром может отмечаться на фоне высокой температуры чаще

при острых вирусных респираторных инфекциях (грипп и парагрипп). При спинномозговой пункции ликвор вытекает под давлением, прозрачный. В ликворе определяют уменьшенное количество лимфоцитов и белка.

При ряде вирусных (корь, ветряная оспа, Коксаки-инфекция и т.д.) и бактериальных инфекций (менингококковая, пневмококковая, гемофильная, стрептококковая и т.д.) судорожный синдром является проявлением энцефалита. При спинномозговой пункции ликвор вытекает под давлением, прозрачный при вирусных инфекциях и мутный при бактериальных инфекциях. В ликворе обнаруживают повышение количества клеток (лимфоцитов при вирусных инфекциях и нейтрофилов при бактериальных) и белка.

3. Менингеальный синдром – определяются положительные менингеальные симптомы. Для проведения дифференциальной диагностики между синдромом менингизма (раздражение мозговых оболочек) и менингитом (воспаление мозговых оболочек) требуется проведение спинномозговой пункции. Синдром менингизма может отмечаться как при острых вирусных респираторных инфекциях (грипп и парагрипп, Коксаки и ЕСНО-инфекция), так и при бактериальных инфекциях, в частности при дизентерии Зонне.

При спинномозговой пункции ликвор вытекает под давлением, прозрачный.

В ликворе определяют уменьшенное количество лимфоцитов и белка.

При ряде вирусных (эпидемический паротит, Коксаки и ЕСНО-инфекции, (Enteric Cytopathic Human Orphan) цитомегаловирусная и т.д.) и бактериальных инфекций (менингококковая, пневмококковая, стрептококковая, клебсиеллезная и т.д.) менингеальный синдром является проявлением менингита.

При спинномозговой пункции ликвор вытекает под давлением, прозрачный – при вирусных инфекций и мутный – при бактериальных инфекциях. В ликворе обнаруживают повышение количества клеток (лимфоцитов при вирусных инфекциях и нейтрофилов при бактериальных инфекциях) и белка.

4. Синдром первичного вазомоторного коллапса – коллаптоидное состояние, развивающееся за счет непосредственного воздействия токсинов вирусов или бактерий на сосудодвигательный центр головного мозга, расположенный на дне четвертого желудочка.

5. Гипервентиляционный синдром – возникает вследствие непосредственного воздействия токсинов вирусов и бактерий на дыхательный центр головного мозга, расположенный на дне четвертого желудочка.

Клинически проявляется токсической одышкой, учащением дыхания и жестким дыханием в легких. Но нет кашля (!).

Проявления синдрома проходят после проведения дезинтоксикационной терапии.

6. Смешанный синдром:

- гипертермически-энцефалический;
- менинго-энцефалический;
- гипертермически-менингеальный;
- гипертермически-гипервентиляционный.

Возможны и другие варианты.

1.3.3. Синдром токсикоза с эксикозом

Токсический синдром – неспецифическая реакция организма человека на внедрение различных инфекционных агентов, проявляющаяся клинически головной болью, тошнотой, рвотой, слабостью, вялостью, адинамией и повышением температуры.

В патогенезе ведущими звеньями являются обменные нарушения в макроорганизме, связанные с обезвоживанием (эксикозом) и потерей электролитов.

Токсикоз с эксикозом чаще развивается у детей раннего возраста на фоне острой кишечной инфекции, вызванной ротавирусами или эшерихиями, или сальмонеллами.

В клинике токсикоза с эксикозом первоначально преобладают симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). По мере нарастания потери воды и электролитов на первый план выходят симптомы обезвоживания и нарушения функции ЦНС.

Во время первой гиперкинетической фазы ребенок возбужден, на фоне рвоты и поноса наблюдаются жажда и сухость слизистых оболочек. При нарастающем токсикозе с эксикозом происходит снижение тургора тканей и потеря массы тела. Развиваются тканевая гипоксия и

метаболический ацидоз, что приводит к развитию второй сопорозной фазы поражения ЦНС (судороги, сопор, кома).

С учетом потери массы тела выделяют три степени эксикоза:

- I легкая степень – потеря массы тела не превышает 5%;
- II среднетяжелая степень – потеря массы тела составляет 6–9%;
- III тяжелая степень – потеря массы тела более 10%.

Клинические проявления эксикоза зависят не только от его степени, но и от его типа.

Различают три клинических типа эксикоза:

1. Гипертонический (вододефицитный) тип обезвоживания развивается при преимущественной потере воды (рвота и водянистый стул на фоне гипертермии и одышки). Характерными симптомами являются: гипертермия, выраженная жажда, беспокойство и возбуждение больного, нарушения сна, пульс частый, хорошего наполнения, артериальное давление может быть повышенным.

2. Гипотонический (соледефицитный) тип обезвоживания развивается постепенно при нарастании степени эксикоза и потери солей, преимущественно солей калия. Клинически проявляется нарастанием недостаточности кровообращения и снижением объема циркулирующей крови, повышением показателей гематокрита. Жажда отсутствует, субфебрилитет или гипотермия, кожа бледная с сероватым оттенком, «мраморный» рисунок кожи, конечности холодные на ощупь. Имеются симптомы гипокалиемии: вялость, адинамия, заторможенность, мышечная гипотония и гипорефлексия, нарушение дыхания, тахикардия, парез кишечника.

3. Изотонический тип обезвоживания развивается при равномерной потере воды и электролитов. Клинически проявляется сочетаниями симптомов гипо- и гипертонического типов эксикоза.

1.3.4. Синдромы экзантемы и энантемы

Экзантема – это различные высыпания на коже, возникающие при инфекционных и соматических заболеваниях.

Энантема – это различные высыпания на слизистых, возникающие при инфекционных и соматических заболеваниях.

В дифференциальной диагностике экзантем и энантем используют следующие характеристики:

- тип основного элемента сыпи (петехия, пурпура, пятно (макула), папула, розеола, везикула, пустула);
- локализация элементов сыпи на кожных покровах и слизистых;
- последовательность образования сыпных элементов;
- распространенность сыпных элементов;
- этапность высыпания;
- срок возникновения сыпных элементов относительно времени начала болезни;
- длительность времени обратного развития сыпных элементов относительно сроков течения заболевания.

В дифференциальной диагностике разных видов сыпных элементов всегда нужно учитывать возможность аллергии, которая способна имитировать практически любой вариант экзантемы и энантемы.

Принято различать моно- и полиморфную сыпь. Мономорфная сыпь состоит только из одного первичного морфологического элемента (пятна при краснухе), полиморфная сыпь – из нескольких первичных или вторичных элементов сыпи (макулы, везикулы и корочки при ветряной оспе).

К первичным морфологическим элементам сыпи относятся: пятно, папула, волдырь, бугорок, узелок, узел, везикула (пузырек), пузырь и пустула (гнойничок).

Вторичные морфологические элементы сыпи развиваются вследствие эволюции первичных. К ним относятся: дисхромия кожи, чешуйка, корка, эксфолиация, трещина, эрозия, язва, рубец, вегетация и лихенизация.

В табл. 1 представлены классификация и характеристика первичных и вторичных элементов сыпи.

Таблица 1

Классификация и характеристика первичных и вторичных элементов сыпи

Классификация	Характеристика
Первичные элементы сыпи:	
Розеола	Выпуклое образование на коже диаметром 1–2 мм, темно-красного цвета
Петехия	Имеет геморрагический характер. Проявляется в виде мелких звездочек или пятен ярко-красного либо пурпурного цвета и не бледнеет при надавливании

Продолжение табл. 1

Классификация	Характеристика
Пятно	Представляет собой изменение окраски кожи на ограниченном участке, не возвышающемся над уровнем нормальной кожи
Папула	Бесполостное поверхностное образование, выступающее над поверхностью окружающей кожи
Бугорок	Бесполостное плотное образование, возникающее вследствие появления в коже гранулематозного воспалительного инфильтрата
Волдырь	Бесполостной островоспалительный элемент сыпи, возвышающийся над уровнем кожи и развивающийся в результате острого ограниченного отека сосочкового слоя кожи
Узелок	Полостной элемент сыпи с серозным прозрачным содержимым, который развивается в результате скопления экссудата в эпидермисе
Узел	Круглое плотное образование 1–5 см и более в диаметре, располагающееся в эпидермисе, дерме или подкожной клетчатке
Везикула (пузырек)	Отграниченная поверхностная полость, не превышающая в диаметре 0,5 см, приподнятая над уровнем кожи и содержащая жидкость
Пузырь	Воспалительный полостной элемент сыпи, превышающий в диаметре 0,5 см, приподнятый над уровнем кожи и содержащий жидкость
Пустула (гнойничок)	Отграниченное полостное образование с гнойным содержимым, величиной от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров
Вторичные элементы сыпи:	
Дисхромия	Нарушение пигментации, которое возникает на месте разрешившихся первичных морфологических элементов сыпи
Чешуйка	Роговая пластинка, отторгнувшаяся от остального рогового слоя эпидермиса вследствие утраты связи с ним
Корка	Образование, возникающее в результате засыхания на поверхности кожи отделяемого тех морфологических элементов, которые сопровождаются нарушениями целостности покровов

Продолжение табл. 1

Классификация	Характеристика
Экскориация	Ссадина, которая возникает в результате механического повреждения и нарушения целостности эпидермиса вследствие расчесов
Трещина	Линейный разрыв кожи, возникающий в результате инфильтрации и потери эластичности
Эрозия	Дефект эпидермиса вследствие вскрытия первичного полостного элемента (везикулы, пустулы, пузыря)
Язва	Это глубокий дефект, захватывающий эпидермис, дерму и подкожную клетчатку
Рубец	Вторичный элемент сыпи, представляющий собой грубоволокнистое соединительнотканное разрастание с разрушением дермы и подлежащих тканей
Вегетация	Разрастание сосочкового слоя и утолщение шиповатого слоя эпидермиса, ведущее к возникновению папилломатозных разрастаний
Лихенизация	Изменение дермы, характеризующееся ее уплотнением, усилением рисунка, шероховатостью и гиперпигментацией

1.3.5. Синдром лимфаденопатии

Лимфаденопатия – увеличение одного лимфатического узла или группы лимфатических узлов, свидетельствующее чаще об инфекционном поражении организма человека и реже о начинающемся лимфопролиферативном заболевании.

Увеличение одного лимфатического узла или одной группы лимфатических лимфоузлов рассматривается как региональная (локальная) лимфаденопатия, а увеличение лимфатических узлов двух и более групп – полилимфаденопатия.

Лимфатическая система осуществляет ряд важнейших функций, связанных в первую очередь с защитой организма человека от инфекционных возбудителей.

Инфекционные болезни практически всегда сопровождаются лимфаденитом – воспалением лимфатических узлов, расположенных наиболее близко к месту проникновения возбудителя.

Воспалительный процесс в лимфатических узлах может быть серозным, серозно-геморрагическим, гнойным.

Начало развития лимфаденопатии связано с образованием первичного аффекта в виде участка гиперемии кожи с инфильтрацией. Регионарные лимфоузлы, как правило, болезненны, но не нагнаиваются.

Лимфаденопатия может протекать в виде бубонов. Бубоны – это увеличенные лимфатические узлы с нагноением и распадом, характерны для бубонной чумы, туляремии и венерической лимфогранулемы.

Лимфомы – это опухоли, которые берут начало из лимфатической ткани. При лимфоме отмечается увеличение лимфатических узлов в размере. Наблюдается их уплотнение, нарушение эластичности и подвижности. Возможны злокачественные формы лимфаденопатии – лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы.

При обнаружении у больного моно- и полилимфаденопатии определяют следующие параметры:

- размеры, в см;
- консистенцию (эластичная, мягкая, плотная, флюктурирующая);
- болезненность или безболезненность при пальпации;
- подвижность (спаяны или нет с подлежащими тканями и между собой);
- наличие или отсутствие изменений кожи над лимфатическими узлами и изменений в подкожной клетчатке;
- наличие или отсутствие лимфангоита.

Довольно часто используют классификацию регионарного лимфаденита по анатомической локализации: региональный тонзиллярный лимфаденит (при ангине), лимфаденит затылочной области головы (при краснухе), лимфаденит заднешейных лимфатических узлов (при инфекционном мононуклеозе), лимфаденит подмышечной впадины (при бартоinelлезе – болезни кошачьих царапин), лимфаденит грудных лимфатических узлов (при пневмониях вирусной и бактериальной этиологии) и т.д.

1.3.6. Синдром крупа

Синдром крупа – характерный симптомокомплекс при ряде инфекционных заболеваний, клинически проявляющийся стридором (шумным стенотическим дыханием), инспираторной одышкой с участием вспомогательной мускулатуры, а также признаками острого ларингита, ларинготрахеита (грубым, «лающим» кашлем, хриплым голосом).

Синдром крупа является одним из наиболее тяжелых проявлений инфекционной патологии, требующей оказания неотложной медицинской помощи из-за возможного неблагоприятного исхода болезни. Развивается, как правило, у детей до 5-летнего возраста при острых респираторных вирусных инфекциях, а также у больных разного возраста при дифтерийной инфекции.

Конкурирующие термины – «острый стенозирующий ларингит», «острый стенозирующий ларинготрахеит», «острый стенозирующий ларинготрахеобронхит» – позволяют уточнить уровень поражения дыхательных путей.

В настоящее время круп развивается преимущественно при ОРВИ как одно из проявлений инфекции или на 4–5-й день болезни в связи с присоединением вторичной флоры.

Тяжесть состояния больного определяется степенью и продолжительностью стеноза гортани.

В практической работе следует отличать степень стеноза гортани от стадии крупа. Степень стеноза гортани отражает выраженность дыхательной недостаточности, тогда как стадии крупа характеризуют динамику развития заболевания. Стадийное развитие крупа хорошо прослеживается при дифтерии гортани (катаральная, стенотическая, асфиксическая), но оно не свойственно крупу при ОРВИ.

При оценке тяжести крупа следует всегда рассматривать трисоставляющих:

– *первая* – наличие симптомов ларингита в виде изменения тембра голоса (осиплость или охриплость) и кашля (грубый «лающий» или грубый влажный);

– *вторая* – наличие симптомов стеноза: инспираторная одышка, шумное дыхание, западение податливых мест грудной клетки (западение яремной, над- и подключичных ямок, межреберных промежутков и эпигастральной области);

– *третья* – наличие симптомов дыхательной недостаточности: инспираторная одышка, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, общий цианоз, тахикардия, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (раздувание крыльев носа, напряжение мышц шеи, участие в акте дыхания межреберных мышц), дыхательная недостаточность является ведущим критерием оценки тяжести синдрома крупа.

На основании клинико-лабораторных данных различают четыре степени (стадии) крупа:

Круп I степени (состояние компенсации). Общее состояние пациента страдает мало. Он спокоен, активен.

В покое отмечаются лишь симптомы ларингита, дыхание бесшумное.

При волнении или беспокойстве у больного возникают кратковременные приступы инспираторной одышки с небольшим втяжением яремной ямки.

Видимых клинических симптомов дыхательной недостаточности нет даже при беспокойстве. Частота дыхательных движений соответствует возрасту или даже урежается за счет увеличения глубины дыхания; парциальное давление O_2 (pO_2) – 90 мм рт. ст. (в пределах нормы), парциальное давление CO_2 (pCO_2) – 28 мм рт. ст. (может быть ниже нормы).

Круп II степени (состояние субкомпенсации). Общее беспокойство больного. Он периодически возбужден, повышена влажность кожи, нарушен сон.

Симптомы ларингита сохраняются, вместе с тем имеются четкие признаки стеноза.

Шумное стенотическое дыхание с затрудненным вдохом отмечается как в покое, так и при беспокойстве и сопровождается втяжением уступчивых мест грудной клетки (яремной ямки, над- и подключичных ямок, межреберных промежутков и отчасти эпигастральной области). При волнении шумное затрудненное дыхание усиливается, приступы стеноза частые. Инспираторная одышка определяется и во сне.

Наблюдаются симптомы дыхательной недостаточности: одышка, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, тахикардия при сохранении ритмичного пульса; pO_2 – 85,5 мм рт. ст., pCO_2 – 35 мм рт. ст. (на нижней границе возрастной нормы).

Круп III степени (состояние декомпенсации). Больной крайне беспокоен, возбужден, потлив. Выражение страха на лице, глаза широко раскрыты, зрачки расширены, сознание временами спутанное, положение вынужденное – с запрокинутой головой.

Симптомы ларингита выражены, но без особой динамики.

Шумное дыхание, слышное на расстоянии. Одышка смешанного характера. Отмечается максимальное втяжение уступчивых мест грудной клетки, особенно эпигастральной области. В момент вдоха грудина западает.

Выражена дыхательная недостаточность: резкая одышка, общий цианоз, тахикардия, раздувание крыльев носа, напряжение мышц шеи, учащение экскурсии грудной клетки. Дыхание в легких ослаблено из-за резко выраженного стеноза гортани.

Диагностируют существенные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: мраморный рисунок кожи, тахикардия, застой крови в малом круге кровообращения, тоны сердца приглушенные или глухие, пульс слабый, парадоксальный (выпадение пульсовой волны на вдохе).

В результате уменьшения напряжения кислорода крови происходит снижение окислительно-восстановительных процессов, в связи с чем развивается смешанный метаболический и респираторный ацидоз ($pO_2 - 70$ мм рт. ст., $pCO_2 - 50$ мм рт. ст.).

Круп IV степени (асфиксия). Состояние больного крайне тяжелое. Беспокойство сменяется адинамией, сонливостью. Больной «успокаивается», становится безучастным. Кожные покровы серые, гипотония мышц. Дыхание частое, поверхностное, без втяжения податливых мест грудной клетки. Тоны сердца глухие, брадикардия. Пульс слабый, нитевидный. Артериальное давление не определяется. Зрачки широкие. На инъекции реакция отсутствует. Человек быстро теряет сознание. Появляются терминальные судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

Вентиляция легких не обеспечивает выведение углекислого газа (pCO_2 иногда достигает 150 мм рт. ст. и резко снижено $pO_2 -$ до 40 мм рт. ст.). Смерть наступает от асфиксии.

1.3.7. Синдром желтухи

Желтуха. Желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек – проявление избыточного накопления в тканях и органах макроорганизма билирубина.

Выделяют надпеченочные, печеночные и подпеченочные желтухи.

Надпеченочные желтухи развиваются при тех инфекционных заболеваниях, в патогенезе которых имеется гемолиз. Гипербилирубинемия при надпеченочной желтухе возникает за счет непрямого билирубина. Билирубинурии нет, так как непрямо́й билирубин не проходит через мембраны клубочков почек. Уробилиноген в моче отсутствует или обнаруживаются его следы.

Таким образом, моча остается саломенно-желтоватого цвета, кал окрашен в коричневый цвет за счет стеркобилиногена.

Сочетание гемолитической желтухи с лихорадкой и ознобом должно вызывать подозрение на малярию.

Печеночные желтухи являются наиболее частой причиной развития синдрома желтухи при инфекционных заболеваниях различной этиологии, преимущественно при вирусных гепатитах А, В, С, D, E, F, G, TTV и SEN.

Уровень общего билирубина в сыворотке крови зависит от степени тяжести поражения печени и, соответственно, от формы тяжести вирусного гепатита, и доминирует прямая фракция билирубина. Значительно повышена активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Желтуха кожи и склер может быть интенсивной и имеет яркий шафрановый оттенок. Печень увеличена в размерах в зависимости от формы тяжести болезни.

Моча коричневого цвета за счет прямого билирубина. Кал во время временного холестаза обесцвечивается за счет отсутствия стеркобилиногена.

Подпеченочные желтухи возникают при наличии препятствия оттоку желчи из внепеченочных желчных протоков в 12-перстную кишку. Возникновение инфекции в прилегающей к области обструкции зоне (камни в протоках, стеноз протоков, опухоли и т.д.) обуславливает полную обструкцию и развитие подпеченочной желтухи. Гипербилирубинемия высокая с преобладанием в сыворотке крови прямой фракции билирубина. Повышен уровень щелочной фосфатазы, тогда как уровень АлАТ и АсАТ незначительно увеличен.

Выражена желтуха кожи, склер и видимых слизистых, и она сочетается с кожным зудом, так как в кровь и затем в кожу поступают желчные кислоты. Печень увеличивается в размерах умеренно, селезенка остается в норме. Моча темно-коричневого цвета за счет прямого билирубина, кал обесцвечен из-за отсутствия в нем стеркобилиногена.

1.3.8. Гепатолиенальный синдром

Гепатолиенальный синдром – сочетанное увеличение в размерах печени и селезенки в результате вовлечения в патологический процесс обоих органов.

Существует большое количество разнообразных этиологических факторов возникновения гепатолиенального синдрома, в том числе и инфекции.

Выраженность гепатоспленомегалии зависит от характера вызвавшей ее причины и от длительности патологического процесса.

Гепатолиенальный синдром характерен для ряда инфекционных заболеваний: инфекционного мононуклеоза, лептоспироза, малярии, бруцеллеза, брюшного тифа, сыпного тифа, лихорадке Ку и пятнистой лихорадке Скалистых гор.

1.3.9. Диарейный синдром

Диарейный синдром – воспаление кишечника, характеризующееся учащенным опорожнением в сочетании с изменениями консистенции и качества стула.

Основная причина острой диареи – инфекционные болезни. Этиологическими факторами диареи являются бактерии: энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии и холерный вибрион, – а также вирусы: ротавирусы, энтеровирусы, парвовирусы и аденовирусы.

Диагностические критерии диарейного синдрома:

- частота стула,
- объем стула,
- характер стула.

Частота стула может колебаться от 2–3 до 10–15 раз в сутки и более. Объем кала в норме у детей с 3 лет и у взрослых равен 200 г. Превышение этого объема в сочетании с жидкой консистенцией свидетельствует о диарее.

Характер стула при диарее включает:

- консистенцию (кашицеобразный, жидкий, водянистый, пенистый);
- наличие или отсутствие патологических примесей: слизи, крови, гноя;
- непереваренные остатки пищи (нейтральные жиры – стеаторея, мышечные волокна – креаторея, растительные волокна и глыбки крахмала – амилорея);
- запах (без запаха, кислый, зловонный);

– цвет: коричневый, желтый, ярко-желтый (при эшерихиозе), в виде болотной тины (при сальмонеллезе), рисового отвара (при холере).

По характеру стула можно судить о локализации поражения того или иного отдела кишечника.

При поражении тонкого кишечника стул энтеритический – кашицеобразный или жидкий, или водянистый без патологических примесей.

При поражении толстого кишечника в кале слизь, гной и кровь (колитический стул).

Стул в виде «ректального плевка» является характерным признаком поражения ректосигмоидального отдела толстого кишечника при шигеллезе и реже при сальмонеллезе.

1.4. Характеристика микроорганизмов как участников инфекционного процесса

По способности или неспособности вызвать инфекцию все микроорганизмы делятся на следующие группы:

1. **Патогенные** микроорганизмы проникают в организм экзогенно и всегда вызывают инфекцию (возбудители дифтерии, туберкулеза, сальмонеллеза). Для патогенных микроорганизмов отмечается нозологическая специфичность и органотропность.

Нозологическая специфичность предполагает, что каждый вид патогенных микроорганизмов вызывает характерный только для него инфекционный процесс со своим симптомокомплексом, в какой бы восприимчивый организм он ни попал (гонококки вызывают только гонококковую инфекцию, токсигенные коринебактерии дифтерии – только дифтерию).

Органотропность – поражение только тех клеток тканей и органов макроорганизма, которые необходимы для жизнедеятельности микроорганизма. Например, возбудители, передающиеся воздушно-капельным путем, поражают респираторный тракт; возбудители кишечных инфекций – желудочно-кишечный тракт.

Однако, как и в любом правиле, здесь есть исключение. Для некоторых возбудителей зоонозных инфекций, таких как бруцеллез, чума, сибирская язва, характерны полигастальность (много хозяев) и пантропизм, в основе которых лежит способность к внутриклеточ-

ному паразитированию в макрофагах, расположенных во многих органах и тканях макроорганизма.

В основе специфичности и органотропности лежит лиганд-рецепторное взаимодействие микроба с эукариотической клеткой.

2. Микробы-сапрофиты, их подавляющее большинство, находятся во внешней среде и не вызывают инфекции. Они проникают в организм, транзитом проходят по нему и выводятся.

3. Большая группа условно-патогенных микроорганизмов. В норме они могут быть представителями нормальной микрофлоры организма человека, а при воздействии различных факторов, изменении места их локализации в организме они могут вызывать инфекционный процесс.

Это особая группа микроорганизмов, которую длительное время пристально не изучали ученые и врачи. И только лет 30 назад установили, что эти микроорганизмы играют важнейшую роль в инфекционной патологии человека. В настоящее время им уделяют большое внимание. Однако сегодня они недостаточно изучены, еще нет оптимальных методов лечения инфекций, которые они вызывают, не разработаны препараты специфической профилактики. Кроме того, доказать их роль как этиологического фактора достаточно сложно. Их называют микробами **оппортунистами**, а инфекции – **оппортунистическими**.

Микробы попадают в организм различными путями. Выделяют три варианта передачи возбудителя человеку: горизонтальный, вертикальный и искусственный.

I. Горизонтальный:

1. Воздушно-капельный путь передачи. Возбудитель проникает в организм при разговоре, кашле, чихании через воздухоносные пути (грипп, менингит, дифтерия). Механизм передачи респираторный. Факторы передачи: воздух, пыль.

2. Алиментарный, водный, контактно-бытовой пути передачи определяют фекально-оральный механизм передачи. Факторы передачи: пища, вода, грязные руки, насекомые, предметы быта, игрушки. Контакт может быть прямым и косвенным. Прямой контакт – инфекции, передаваемые половым путем. Косвенный контакт – передача возбудителя происходит через предметы обихода.

3. Трансмиссивный путь передачи. Возбудитель передается через переносчиков (арбовирусные инфекции).

II. Вертикальный:

1. Трансплацентарный – передача возбудителя от матери плоду (сифилис, ВИЧ-инфекция). Может происходить:

– восходящим путем – проникновение возбудителя из половых путей матери в матку, затем в амниотический пузырь с инфицированием плода;

– нисходящим путем – проникновение возбудителя из почки в мочевой пузырь, из брюшной полости через маточные трубы в матку.

III. Артифициальный путь (парентеральный) – это инвазивный путь распространения инфекционных болезней, возникший в результате достижений медицины. Это катетер-ассоциированные инфекции, вентилятор-ассоциированные пневмонии, инфицирование при гастроскопических исследованиях.

Входными воротами инфекции называют определенные ткани, через которые возбудители проникают в макроорганизм. Они разные для различных инфекций. Для некоторых микроорганизмов входными воротами являются слизистые оболочки дыхательных путей (это инфекции, передаваемые воздушно-капельным путем, – грипп, корь, дифтерия, менингококковая инфекция), для других – пищеварительного тракта (это чаще инфекции, передаваемые фекально-орально, – дизентерия, брюшной тиф, вирусный гепатит А и Е), слизистые оболочки и кожные покровы половых органов (инфекции, передаваемые половым путем, – сифилис, гонорея) и т.д. На месте входных ворот возникает локальный патологический процесс, и он представлен первичным аффектом (первичным комплексом).

Распространение микроорганизмов в макроорганизме происходит восходящим (например, из уретры или влагалища вверх) и нисходящим путями (например, из почки в мочевой пузырь), через лимфу (лимфогенный) или кровь (гематогенный):

В зависимости от различных ноологических форм выделяют следующие пути распространения микроорганизма в макроорганизме:

– **спутогенный** – с мокротой;

– **ангиогенный** – через трансфузионные среды, инфузионные растворы;

– **антиперистальтический** – реализуется, если во время болезни человек ведет половую жизнь (антиперистальтическая волна во время оргазма), а также при занятиях спортом с нагрузкой на мышцы таза;

– **риногенный** – при распространении процесса из верхнечелюстных пазух;

– **транстимпональный** – при травмах барабанной перепонки различного генеза, нарушение целостности барабанной перепонки приводит к устранению тканевого барьера между средним и наружным ухом и проникновению возбудителя в барабанную полость;

– **тубарный** путь – через слуховую трубу, чаще из носоглотки;

– **интердентальный** путь – возбудитель попадает в периодонт через верхушечное отверстие корневого канала.

– **ретроградный** – против естественного тока жидкости;

– **эндобронхиальный** – аспирация содержимого ротоглотки;

– **трансамниональный** – восходящий путь поражения плода, возникающий при нарушении целостности оболочки плодового пузыря;

– **трансдецидуальный** (трансмуральный) опосредован с наличием очага инфекции под эндометрием; инфицирование плода чаще всего наблюдается у пациенток, перенесших гнойно-воспалительные заболевания половых органов;

– **трансмеатальное инфицирование** среднего уха предполагает наличие травмы с образованием травматической перфорации барабанной перепонки, через которую микроорганизмы из слухового прохода проникают непосредственно в барабанную полость;

– **интрамаммарный** – через грудное молоко;

– **уриногенный** путь распространения инфекции – это путь восходящий; бактерии проникают в почки из нижних отделов мочеполовой системы;

– **континуитатный (по протяжению)** – с дистальных отделов мочеполового тракта;

– **трансплацентарный** – возбудитель проникает через плаценту.

Патогенность

Патогенные микроорганизмы отличаются от сапрофитов патогенностью и вирулентностью.

Возбудитель как участник инфекционного процесса характеризуется двумя основными качествами: патогенностью и вирулентностью.

Патогенность – это способность микроорганизма проникать в макроорганизм и размножаться в нем, вызывая инфекцию.

Микробы-сапрофиты тоже могут проникать в макроорганизм, но они там не размножаются.

Патогенность – это стойкий видовой признак, присущий всем штаммам данного вида.

Патогенность детерминируется генетически, контролируется группой генов. Вирулон – это функциональная система генов патогенности.

По локализации гены могут быть *хромосомными* (чаще у патогенных бактерий) и *плазмидными* (чаще у условно-патогенных бактерий).

Острова патогенности – это сегменты бактериальной ДНК, несущие один или несколько генов вирулентности (ген вирулентности – вирулон), которые были приобретены из чужеродного источника. Приобретение сегментов ДНК опосредовано мобильными генетическими элементами: транспозонами, плазмидами.

Острова патогенности могут содержать гены патогенности, которые обеспечивают синтез факторов адгезии, колонизации, инвазивности, внутриклеточного размножения, токсинов, систем секреции, генов лекарственной устойчивости, белков системы секреции.

Существует система термозависимой регуляции вирулонов:

1. Если она активна при 10–20 °С, то экспрессии генов вирулона нет, нет и продуктов.
2. Если она активна при 36–37 °С, то есть активная экспрессия всех генов вирулона и их продуктов.

Главными факторами, определяющими патогенность, являются вирулентность, инвазивность и токсигенность.

Вирулентность

Вирулентность – это способность микроорганизма проникать в макроорганизм, размножаться в нем и подавлять защитные силы макроорганизма. При подавлении защитных сил будет возникать инфекционная болезнь.

Вирулентность – индивидуальный, штаммовый признак; нестойкий, его можно легко изменить. Возможность изменить вирулентность очень широко используется для создания вакцин (авирулентные препараты). Вирулентность является количественным признаком: есть высоковирулентные штаммы, низковирулентные, авирулентные.

Существуют единицы измерения вирулентности – это количество микроорганизмов, вызывающее биологический эффект при заражении экспериментальных животных. Если учитывать гибель всех взятых в эксперимент животных, то единицей будет DCL – *dosis certaletalis* – абсолютно смертельная доза. *Dosis letalis minima* – минимальная леталь-

ная доза – погибает не менее 95% взятых в опыт животных; LD-50 – летальная доза для половины взятых в опыт животных.

Реализация вирулентности происходит через адгезию, колонизацию, инвазию и выработку биологически активных веществ.

Адгезия – важнейший механизм реализации вирулентности. Для возникновения и развития инфекционного процесса бактерии должны прикрепиться к эпителию. Адгезия характеризуется специфичностью, которая проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органотропность).

Специфичность адгезии обусловлена наличием комплементарных структур у микробов и чувствительных к ним эукариотических клеток макроорганизма. Структуры микроба, ответственные за прикрепление, называют *адгезинами* или *лигандами*, а структуры эукариотической клетки хозяина – *рецепторами*. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаимодействие.

Колонизация – заселение микроорганизмами определенного биотопа. Инфекции, при которых не происходит проникновения возбудителя в клетки хозяина, сопровождаются колонизацией микроорганизмами поверхности оболочек. В этом случае возбудитель оказывает свое действие через выделяемые им токсины. Примером такой инфекции является дифтерия. При этом коринебактерии не проникают за пределы входных ворот, но выделяют внутрь экзотоксины, которые реализуют весь процесс этиопатогенеза.

Инвазивность

Инвазия – проникновение возбудителя внутрь клеток тканей и органов макроорганизма. Процесс контролируется белками инвазинами. Сюда можно отнести ряд ферментов, способствующих инвазии:

1. Факторы распространения – это собирательный термин для целого ряда бактериальных ферментов, которые способствуют диссеминации бактерий в организме:

– гиалуронидаза – способна расщеплять гиалуроновую кислоту, основной компонент соединительной ткани, обеспечивает процесс проникновения микроорганизмов;

– нейраминидаза – способна расщеплять сиаловую кислоту, входящую в состав рецепторов клеток, благодаря чему последние приобретают способность взаимодействовать с адгезинами микробов и их токсинами; с помощью данного фермента микробы преодолевают

первый защитный барьер, распространяются по межклеточному пространству.

2. Ферменты агрессии:

– фибринолизин – фермент, растворяющий сгустки фибрина, которые образуются в результате воспаления, что способствует отграничению воспалительного очага, препятствует распространению микроорганизмов по макроорганизму.

3. Ферменты защиты. Помимо ферментов агрессии микроорганизмы продуцируют широкий спектр ферментов другого назначения – это ферменты защиты. Они не способствуют распространению микроорганизмов, но защищают их от действия защитных сил макроорганизма:

– плазмокоагулаза – коагулирует плазму, что приводит к образованию в воспалительном очаге вокруг микробов капсулы; если это происходит в капиллярах, в мелких венулах, то нарушается проходимость сосуда, кровь перестает поступать в очаг размножения микробов, а значит, вместе с кровью туда перестают поступать защитные субстанции, содержащиеся в ней;

– ДНКаза – деполимеризующая ДНК, выделяется в среду при гибели клеток.

Антифагоцитарные факторы:

– капсула (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*);
– поверхностные белки (белок А у *Staphylococcus aureus*, М-протеин – у *Streptococcus pyogenes*);

– внутриклеточная аденилатциклаза, ингибирующая хемотаксис, что позволяет бактериям избежать захвата фагоцитами;

– ферменты супероксиддисмутаза и каталаза инактивируют кислородные

радикалы при фагоцитозе;

– участие секреторной системы 3-го и 4-го типов у бактерий.

Сидерофоры – железосвязывающие белки. Они связывают железо и переносят его вглубь клетки. Некоторые бактерии экспрессируют рецепторные структуры для связывания с железосодержащими белками (например, трансферинсвязывающий мембранный белок нейссерий). Такое связывание позволяет использовать железо для роста бактерий.

При отсутствии железа у бактерий запускается транскрипция генов, кодирующих ферменты, которые синтезируют сидерофоры (депо железа в клетке). Поверхностные рецепторы распознают сидерофоры, несущие связанное железо и переносят его вглубь клетки.

Токсигенность

Токсины бактерий – продукты метаболизма, оказывающие непосредственное токсическое воздействие на клетки макроорганизма, либо опосредовано вызывающие развитие симптомов интоксикации в результате индукции ими образования биологически активных веществ.

По биологическим свойствам токсины бактерий делят на две группы: *экзотоксины (белковые)* и *эндотоксины*.

Экзотоксины – это белки, которые секретируются в основном грамположительными бактериями.

Характеризуются рядом свойств:

1. Термолабильность.
2. Высокая биологическая активность.
3. Специфичность действия. Для каждого из них есть своя точка приложения.
4. Являются сильными антигенами.
5. Вырабатывается Гр(+)-микроорганизмами.
6. При обработке формалином при 40 °С экзотоксины утрачивают токсичность, но сохраняют антигенность и превращаются в анатоксин.

Таким образом, *анатоксин* – это токсин, лишенный токсических свойств, но сохранивший антигенные.

Экзотоксин продуцируют не все микроорганизмы. Основные продуценты: возбудители столбняка, газовой гангрены, ботулизма, дифтерии.

Этиопатогенез перечисленных инфекций связан с действием самого экзотоксина, а не микроба, вызвавшего данную инфекцию. Следовательно, и лечить эти болезни нужно, воздействуя в первую очередь на токсин, нейтрализуя его действием антитоксической сыворотки, параллельно, конечно, воздействовать на микроб – продуцент токсина.

Токсины вирусов и бактерий, связываясь с рецепторами клеток, прежде всего эндотелия сосудов, запускают каскад общей воспалительной реакции. Цитокины вместе с микроорганизмами и их токсинами инициируют лихорадку, анорексию, септический шок, повышают продукцию в печени острофазных белков и принимают непосредственное участие в реализации общей воспалительной реакции, развитии токсического синдрома.

Классификация белковых экзотоксинов по степени связывания с бактериальной клеткой:

1-й класс – А-токсины, секретируются во внешнюю среду, например гистотоксин коринебактерий дифтерии.

2-й класс – В-токсины, частично связанные с микробной клеткой и частично секретлируемые в окружающую среду. Они локализируются в периплазматическом пространстве – мезотоксины (тетаноспазмин *Clostridium tetani* и нейротоксин *Clostridium botulinum*). В процессе секреции клетка остается жизнеспособной. Они не имеют сигнального пептида, поэтому практически не секретрируются в окружающую среду.

3-й класс – С-токсины, плотно связанные с микробной клеткой и попадающие в окружающую среду только после гибели клетки. Например, Шига-токсин у *Shigella dysenteriae* 1 серовара.

Классификация белковых экзотоксинов по механизму действия.

По механизму действия белковые бактериальные токсины делят на следующие группы:

1. Токсины, повреждающие клеточные мембраны (мембранотоксины).
2. Токсины – ингибиторы синтеза белка (цитотоксины).
3. Токсины, активирующие пути метаболизма, вторичных посредников – мессенджеров (функциональные блокаторы).
4. Активаторы иммунного ответа.
5. Протеазы.

I. Токсины, повреждающие клеточные мембраны – мембранотоксины. Эти токсины способны повреждать плазматическую мембрану эукариотических клеток двумя путями:

А. С помощью ферментативного гидролиза. Ферментативный гидролиз – действие альфа-токсина *Clostridium perfringens*, обладающего активностью фосфолипазы С.

Б. В результате формирования пор. Вызванные ими повреждения вызывают лизис клеток и способствуют распространению бактерий в макроорганизме. Порообразующая функция – формируют трансмембранные поры и нарушают селективный вход и выход ионов через плазматическую мембрану, что ведет к лизису клетки. В эту группу входят: гемолизин *E. coli*, лейкотоксин, О-листериолизин *Listeria monocytogenes*; пневмолизин *S. pneumoniae*.

II. Токсины – ингибиторы синтеза белка. Эти токсины блокируют синтез белка на субклеточном уровне. Субстратом для них служат факторы элонгации и рибосомальная РНК (рибонуклеиновая кислота). Эти токсины связываются с рецепторами эндотелиальных клеток и вызывают их набухание, сужение просвета сосудов, агрегацию тромбоцитов, развитие гемолиза.

В эту группу входят *антиэлонгаторы* – например, дифтерийный гистотоксин, токсин синегнойной палочки. Они выводят из строя фермент трансферазу-2, ответственный за элонгацию (наращивание) полипептидной цепи на рибосомах, что блокирует синтез белка и вызывает гибель клетки. К данному типу токсинов принадлежат токсины с энтеропатогенной активностью и дермонекротоксины.

III. Токсины, активирующие пути метаболизма, вторичных посредников (мессенджера). В молекулу токсина включен фермент аденилатциклаза, который генерирует вторичный мессенджер.

Вторичные посредники – это малые сигнальные молекулы, которые являются компонентами передачи сигнала в клетке. К ним относятся циклические нуклеотиды, ионы кальция, оксид азота. Они быстро образуются, активируют эффекторные белки, которые опосредуют клеточные реакции на внеклеточные сигналы, то есть активируют пути метаболизма.

К данной группе относятся: цитотоксический некротизирующий фактор, термолабильный LT и термостабильный ST токсины *E. coli*; коклюшный и дерматонекротический токсины *Bordetella pertussis*; токсины А и В *Clostridium difficile*, холерный энтеротоксин. В эту группу входят нейротоксины (тетаноспазмин, ботулинический токсин).

Механизм их действия заключается в том, что они способны активировать вторичных посредников, которые усиливают клеточные реакции на внеклеточные сигналы.

IV. Активаторы иммунного ответа. К токсинам, входящим в эту группу, относятся: токсин синдрома токсического шока (TSST-1), энтеротоксины и эксфолиативные токсины *Streptococcus pyogenes*. Они могут действовать непосредственно на презентующие клетки иммунной системы.

V. Ботулинический и столбнячный токсин.

Мишенями действия токсинов в клетках является группа белков, которые участвуют в процессах высвобождения нейромедиаторов и ингибирования секреции ацетилхолина. Возникают нарушения мышечных сокращений, что приводит к развитию вялых параличей периферических нервов. Столбнячный и ботулинический токсины – супертоксины – это самые сильные биологические яды.

Эндотоксины входят в состав клеточной стенки и высвобождаются лишь при гибели микробной клетки. Эндотоксины – это бактериальные модулины, которые обладают широким спектром биологической активности. К эндотоксинам относят липополисахарид клеточной стенки.

Липополисахарид состоит из трех фрагментов:

А. Липид А – токсическая структура (липополисахарид-эндотоксин).

Б. Ядро-олигосахарид.

В. О-специфический полисахарид.

Биологические эффекты эндотоксина:

- активация лейкоцитов и макрофагов;
- стимуляция продукции эндогенного пирогена, интерферона, интерлейкинов, туморнекротизирующего фактора (кахексина) и других медиаторов;

- активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка;

- активация миелопоеза;

- активация тромбоцитов и факторов свертывания крови;

- гибель клеток;

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;

- эндотоксиновый шок и острая полиорганная недостаточность.

Действия и функции липополисахарида:

1. Липополисахарид может связываться с различными клетками макроорганизма, что обусловлено сродством его фрагмента (липид А) к биологическим мембранам клеток.

2. Липополисахарид может непосредственно взаимодействовать с липидными компонентами мембран, встраиваться в мембраны и тем самым нарушать их функции.

3. При эндотоксиновом шоке, возникающем вследствие массивной инвазии липополисахарида в системный кровоток, развитие легочной гипертензии может объясняться преобладанием секреции эндотелина-1 (сосудосуживающего пептида). Генерализованная реакция эндотелия в ответ на возникший выброс различных медиаторов обуславливает полиорганную недостаточность.

Биологические свойства эндотоксина:

1. Являются не белками, а липополисахаридами бактерий.

2. Термостабильные.

3. Обладают низкой биологической активностью.

4. Специфичностью действия не обладают.

5. Слабые антигены.

6. Продуценты Гр(–)-бактерии.

7. В анатоксины не переходят.

Лечить болезни, возбудители которых продуцируют эндотоксин, следует не нейтрализацией токсина, а воздействием на возбудителя.

Септический шок – тяжелый токсический синдром, который характеризуется прогрессирующей гипотензией, нарушением тканевой перфузии, развитием полиорганной недостаточности, нарушением гемостаза и развитием геморрагического синдрома. Наблюдается при активации хронической очаговой инфекции. Возникает внезапно в результате поступления в кровь большого количества бактерий и их токсинов или только токсинов.

Наиболее частые причины бактериального шока: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

Основные формы существования микроорганизма. *Облигатные внутриклеточные паразиты* – они могут жить и размножаться только в условиях внутриклеточного существования. В ходе эволюции они утратили некоторые важнейшие системы – хламидии (энергетические), риккетсии (метаболические). Они хорошо адаптированы к переживанию и размножению в клетках (чаще макрофагах, эритроцитах).

Факультативные внутриклеточные паразиты – способны существовать как внутри, так и вне клетки. При этом в организме человека преобладают процессы внутриклеточного размножения. Способность к внутриклеточному существованию ведет к хронизации инфекционного процесса, так как обеспечивает выживаемость микробов и их сохранение в макроорганизме. К ним относятся возбудители туберкулеза, гонореи, дизентерии и т.д.

Облигатные внеклеточные паразиты. Они не проникают внутрь клеток, а прикрепляются к их поверхности и распространяются по межклеточным пространствам. Примером являются микоплазмы.

1.5. Характеристика макроорганизма как участника инфекционного процесса

Восприимчивый макроорганизм как второй участник инфекционного процесса на внедрение микроорганизма отвечает противомикробной резистентностью.

Противомикробная резистентность – это одно из проявлений общей физиологической реактивности организма. Противомикробная ре-

зистентность осуществляется на двух уровнях. Первый уровень – это неспецифические механизмы противомикробной защиты. Главная особенность этого уровня состоит в том, что обуславливающие его механизмы передаются по наследству. Гены, детерминирующие эти механизмы, заложены уже в зиготе.

Таким образом, механизмы первого уровня противомикробной резистентности неспецифичны, передаются по наследству и гены, их детерминирующие, заложены в зиготе.

Все механизмы можно разбить на клеточные, гуморальные и функциональные.

1.5.1. Клеточные механизмы противомикробной резистентности

Первыми на пути проникновения микробов во внутреннюю среду организма являются кожно-слизистые барьеры. Неповрежденная кожа и слизистые оболочки непроницаемы для большинства микроорганизмов.

Лишь немногие патогенные микроорганизмы в процессе эволюции сумели выработать механизмы прохождения через неповрежденную кожу и слизистые оболочки – это группа особо опасных микроорганизмов, вызывающих особо опасные инфекции, такие как чума, туляремия, сибирская язва и бруцеллез. Большинство микроорганизмов проникает во внутреннюю среду организма через микротравмы, микротрещины. Кожа и слизистые обладают бактерицидным действием. Кожа – это не просто механический барьер, она обладает бактерицидными свойствами. Бактерицидная особенность кожи и слизистых обусловлена следующими факторами:

- колонизационной резистентностью нормальной микрофлоры;
- продуцированием целого ряда биологически активных веществ, которые уничтожают микроорганизмы.

Например, молочная кислота, которая содержится в отделяемом потовых желез; жирные кислоты в отделяемом сальных желез; лизоцим, которым богаты слезная жидкость и слюна; соляная кислота, продуцируемая слизистой оболочкой желудка, – все это губительно действует на микроорганизмы.

Если микроорганизмы преодолевают кожно-слизистый барьер, то они попадают в подкожную клетчатку или в подслизистый слой. Здесь на их пути стоит следующий механизм противомикробной резистентности – развитие воспаления.

1.5.2. Воспаление

Воспаление является универсальной защитной реакцией, достаточно сложной по своему механизму.

Воспаление – это типовой патологический процесс, возникающий в ответ на действие разнообразных патогенных факторов экзогенной или эндогенной природы, характеризующийся развитием стандартного комплекса сосудистых и тканевых изменений. Воспалительный процесс может носить первичный характер и возникать в месте действия альтерирующего фактора.

Возможно вторичное развитие воспаления при аутоинтоксикациях (почечная недостаточность, печеночная недостаточность) и при различных экзоинтоксикациях бактериальной и небактериальной природы.

Вторичные воспалительные процессы различной локализации могут сопутствовать анемиям различной этиологии, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, сопровождающимся развитием гипоксических состояний, нарушением трофики и регенерации тканей.

Независимо от локализации воспалительного процесса и происхождения этиологического фактора в зоне острого воспаления всегда возникает стандартный комплекс сосудистых и тканевых изменений. Реакция со стороны тканей на действие повреждающего фактора носит фазный характер и проявляется альтерацией, экссудацией и пролиферацией. Одновременно с тканевыми расстройствами возникает комплекс сосудистых изменений в виде кратковременного спазма, артериальной, венозной гиперемии и стаза.

1. **Альтеративное воспаление** характеризуется преобладанием дистрофических и некротических сдвигов и чаще всего наблюдается в паренхиматозных органах (печень, почки, скелетная мускулатура).

2. **Экссудативное воспаление** отличается преобладанием реакции системы микроциркуляции, главным образом ее веноулярного отдела, над процессами альтерации и пролиферации. Экссудативное воспа-

ление чаще развивается в серозных полостях в случаях возникновения плеврита, перикардита, артрита и др., реже – в паренхиматозных органах.

3. Особенность **пролиферативного воспаления** – доминирование размножения клеточных элементов пораженной ткани, лимфоцитарной инфильтрацией органа или ткани. Продуктивное воспаление протекает, как правило, длительно и носит хронический характер. Однако в ряде случаев оно может быть острым, например гранулематозное воспаление при васкулитах различной этиологии.

Результатами развития воспалительной реакции являются следующие:

1. Задержка микробного агента на месте внедрения.
2. Отграничение воспалительного процесса от окружающих тканей.
3. Разрушение этого микробного агента.
4. Удаление его из организма.

Такая последовательность событий наблюдается при реализации защитной роли воспаления. Защитная роль воспаления была впервые описана и И.И. Мечниковым, и этот процесс назван **фагоцитозом**.

Процесс фагоцитоза имеет несколько фаз:

1. Первая – это таксис. Приближение фагоцита к объекту фагоцитирования.
2. Вторая – аттракция. Прилипание фагоцита к объекту фагоцитоза.
3. Третья – собственно фагоцитоз. Поглощение объекта фагоцитоза.
4. Четвертая – киллинг. Убийство объекта фагоцитоза.
5. Пятая фаза – внутриклеточное переваривание объекта фагоцитоза.

Если все пять фаз реализуются, то фагоцитоз считается завершенным. Завершенный фагоцитоз – это и есть защитная реакция, потому что микробный агент убивается, уничтожается и переваривается.

Если четвертая и пятая стадии отсутствуют, то такой фагоцитоз считается незавершенным. И тогда из защитной реакции организма он превращается в свою противоположность. Это связано с тем, что внутри фагоцитирующих клеток микробы ограждены от действия противомикробных факторов. Живые микроорганизмы находятся внутри клеток, разносятся по всему организму и при активации вызывают инфекционную болезнь.

Следующий уровень защиты – это барьерная функция лимфатических узлов. Микробный агент, прорвав очаг воспаления, попадает в лимфатические сосуды и заносится в лимфатические узлы. В лимфати-

ческих узлах развивается воспалительный процесс, проходит фагоцитоз чужеродных агентов и не только за счет лимфоцитов, но и за счет макрофагальных клеток. При инфекционных болезнях лимфатические узлы увеличены, это свидетельствует о том, что лимфатические узлы вовлечены в инфекционный процесс.

Если микробы прорывают и лимфатический барьер, то они проникают в кровь. Начинают работать гуморальные механизмы противомикробной защиты.

1.5.3. Гуморальные механизмы противомикробной резистентности

При попадании микробов в кровь на них действуют гуморальные бактерицидные факторы. Среди них можно перечислить следующие:

А. Система комплемента. Белки системы комплемента, присутствующие в крови, придают ей бактерицидные свойства. **Система комплемента** – это система сывороточных белков, состоящая из 12 факторов, которые обозначаются С1–С12. Комплемент обладает сродством к поверхности комплекса. В ходе активации комплемента происходит следующее:

1. Образование мембраноатакующего комплекса: все белки системы комплемента адсорбируются на клетке, в мембране клетки возникает сеть каналов, через которые содержимое клетки вытекает наружу. Реализуется цитолитическое действие комплемента.

2. В результате адсорбции на клетках комплемента создается система, которая легко поддается макрофагальному фагоцитозу, что возможно благодаря рецепторам к компонентам комплемента на поверхности макрофагов, на которых комплемент адсорбируется и поддается фагоцитозу. Это так называемая опсонизирующая функция комплемента.

3. После того как на клетке адсорбируется комплемент, она начинает выделять целый ряд медиаторов, биологически активных веществ, способствующих развитию острой воспалительной реакции.

4. Одно из важнейших свойств комплемента – способность адсорбироваться на специфическом комплексе «антиген + антитело». Это позволяет отнести комплемент к неспецифическим факторам, обладающим чертами специфичности.

Б. Белки сыворотки крови: бета-лизин, пропердин и лизоцим.

В. Белки протеазы, которые могут расщеплять чужеродные белки.

Г. Кроме того, антимикробная активность обеспечивается клетками крови: лейкоцитами, макрофагами, гранулоцитами, тканевыми макрофагами и тучными клетками.

1.5.4. Функциональные механизмы противомикробной резистентности

Третья группа механизмов противомикробной неспецифической защиты – функциональные механизмы.

Это те физиологические механизмы, которые эволюционно сложились для других целей, но попутно выполняют функцию защиты:

1. Лихорадка – это механизм терморегуляции и мощный защитный механизм. Следовательно, не всегда нужно назначать жаропонижающие препараты.

2. Выделительные механизмы. Кашель, чихание, при которых выделяется большое количество микробов, позволяют освободить от них организм.

3. Почечный фильтр. Через почечный фильтр выводится очень большое количество микробных агентов.

4. Защитная и выделительная функции кишечника. Микрофлора кишечника выполняет защитную функцию, не позволяя микроорганизмам колонизировать кишечник. С жидким стулом выводится большое количество патогенных возбудителей.

1.6. Характеристика факторов окружающей среды как участников инфекционного процесса

Третий компонент, который лежит в основе формирования инфекционной болезни, – это окружающая среда. Он играет такую же роль, как и микроорганизм и восприимчивый макроорганизм, и является неотъемлемой частью инфекционного процесса. Факторы внешней среды оказывают существенное влияние на развитие, течение и исход инфекционного процесса.

1. Социальный фактор. Выделяют группу социально обусловленных болезней – это прежде всего инфекции, передающиеся половым путем (ИППП): сифилис, гонорея, ВИЧ-инфекция, – которые чаще всего возникают при частых и неразборчивых половых связях, росте проституции и гомосексуализма, у шприцевых наркоманов. Рост заболеваемости ИППП во многом связан с социальными условиями жизни современного общества.

Неслучайно туберкулез сегодня получил такое распространение – это отражение неблагополучной социальной ситуации. Туберкулез – воздушно-капельная инфекционная болезнь, которая чаще возникает там, где не соблюдаются санитарные нормы (места заключения), где большая скученность населения, нищета и голод.

2. Внешняя среда может оказывать влияние на развитие инфекционной болезни через микроорганизм. Она может быть благоприятной для развития инфекции или нет. Самый наглядный пример тому – малярия. Если в этом году есть условия для выноса малярийных комаров, то можно ожидать всплеска заболеваемости малярией.

3. Экологические болезни. Техногенное загрязнение внешней среды способствует развитию инфекционных заболеваний. Высокое содержание в воздухе, воде солей тяжелых металлов, сероводородсодержащих соединений, радиоактивных элементов приводит к формированию и усилению иммунодефицита в организме, с одной стороны, а с другой стороны, может стимулировать экспрессию факторов вирулентности.

4. Температура. Одним из важнейших физических факторов, влияющих на возникновение и течение инфекционных болезней, является температура окружающей среды.

Снижение в холодное время года температуры тела приводит к ослаблению естественной резистентности, способствуя возникновению инфекционных болезней.

Температурный режим связан с сезонностью возникновения некоторых инфекций. Например, повышение заболеваемости воздушно-капельными инфекциями (гриппом, ОРВИ) происходит в осенне-зимний период, когда под действием простудного фактора (низких температур) снижается резистентность слизистых респираторного тракта. Количественный показатель кишечных инфекций возрастает в летнее время: в условиях высоких температур возбудители кишечных инфекций (дизентерии, гепатита А, холеры) интенсивно размно-

жаются во внешней среде и распространяются водой и с продуктами питания.

5. Питание. Наличие витаминов в пище может существенно влиять на состояние естественной резистентности. В весенний период в связи с авитаминозом обостряются хронические заболевания (туберкулез, ревматизм). Витамин В₁₂ является стимулятором синтеза белка в организме, повышает его естественную резистентность.

6. Эндемичные заболевания. Существует группа эндемичных инфекционных болезней, возникновение которых связано с климатическими условиями. Инфекции, характерные для стран Азии и Африки, где в большом количестве присутствуют членистоногие переносчики и влажный и теплый климат: риккетсиозы, грибковые заболевания, лейшманиозы (паразитарные) и т.д., группа арбовирусных инфекций.

7. Инфекционные болезни, передающиеся искусственным путем. Данный путь передачи возбудителя возник в связи с расширенным использованием в лечении и диагностике инвазивных методов (применения катетеров, диагностических зондов, использования инструментальных методов обследования).

1.7. Классификация инфекционных болезней

В зависимости от источника заражения различают:

а) антропонозные инфекции, при которых единственным источником заражения может быть человек (менингококковая инфекция, полиомиелит);

б) зоонозные инфекции, при которых основным источником заражения являются животные (бешенство, сибирская язва, бруцеллез);

в) сапронозные инфекции, при которых основными возбудителями являются сапрофиты, обитающие во внешней среде (иерсиниоз, легионеллез, клостридиоз);

г) природно-очаговые инфекции (геморрагические лихорадки, клещевой энцефалит);

д) инвазии (протозойные болезни – малярия, лейшманиозы, амелидоз).

2. С учетом количества различных возбудителей, участвующих в инфекционном процессе выделяют:

– моноинфекции – вызваны одним видом микроорганизмов (дизентерия);

– микст-инфекции – вызваны одновременно несколькими видами микроорганизмов;

– реинфекции – повторное заражение тем же видом возбудителя после выздоровления;

– вторичные инфекции – возникают на фоне развившегося первичного заболевания и вызываются другим видом возбудителя;

– суперинфекции – повторное заражение происходит тем же возбудителем до выздоровления (сифилис).

3. В настоящее время широкое распространение получила **внутрибольничная инфекция (назокомиальная)**, возникающая в лечебно-профилактическом учреждении у пациента, не ранее чем через 48 часов после поступления в стационар.

4. В клинических целях инфекционные болезни делят:

А. По тяжести течения – легкие, среднетяжелые, тяжелые. Это связано с выраженностью клинических признаков, которые свойственны данной нозологической форме.

Б. По основным клиническим критериям:

1) типичные, такие формы, при которых имеются все ведущие симптомы и синдромы, характерные для данной болезни;

2) атипичные, подразделяются на стертые, инаппарантные, молниеносные, abortивные:

– стертые формы – отсутствует один или несколько характерных симптомов;

– инаппарантные (скрытые, латентные, бессимптомные), протекающие без клинической симптоматики;

– латентные – особый вариант хронического инаппаратного процесса; возбудитель находится в дефектной форме (вирусы в виде дефектных субвирусных интерферирующих частиц, а бактерии в виде L-форм) и поддерживает свою жизнедеятельность за счет внутриклеточного паразитирования и таким образом может длительно персистировать, не проявляя своих свойств;

3) молниеносные (фульминантные) – характеризуются тяжелым течением с быстрым развитием всех клинических симптомов, чаще заканчиваются летально;

4) abortивные – инфекционная болезнь начинается типично, но внезапно обрывается.

В. По длительности течения выделяют:

- острые, которые заканчиваются в течение 1 месяца;
- подострые, которые могут длиться до 3 месяцев;
- затяжные – длятся от 3 до 6 месяцев;
- хронические – свыше 6 месяцев, для хронических болезней характерны – период обострения (рецидив) и период угасания симптомов (ремиссия).

Рецидив – возобновление болезни после полного выздоровления.

Ремиссия – период течения хронической болезни, который проявляется значительным ослаблением (неполная ремиссия) или исчезновением (полная ремиссия) ее симптомов.

ГЛАВА 2. МИКРОБИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Определение «сепсис» введено в медицинскую терминологию в IV веке нашей эры Аристотелем, который рассматривал это явление как отравление организма продуктами гниения собственных тканей.

Распространение сепсиса связано в первую очередь с появлением первых больниц и возникновением внутрибольничных инфекций. Осознанное, глубокое изучение проблемы сепсиса началось в XVIII веке. В конце столетия мировой медицинской общественности было хорошо известно катастрофическое эпидемиологическое состояние больниц. В это время отмечался рост послеродовой горячки, резкое увеличение случаев возникновения послехирургического сепсиса. Смертность в больницах была очень высокой. В 1850 году Thomas Lightfool в газете London Medical Times писал, что больницы стали «воротами, ведущими женщин к смерти».

Далее последовали работы блистательного врача, исследователя и профессора акушерства и гинекологии, Земмельвейса. Он издал монографию «Этиология, концепция и профилактика родового сепсиса», в основу которой положил свои наблюдения о том, что послеродовой сепсис является инфекционным заболеванием, которое передается, прежде всего, медицинским персоналом.

В 1860 году английский профессор хирургии Д. Листер доказал, что микроорганизмы являются причиной нагноения послеоперационных ран, и чтобы снизить процент смертности от внутрибольничного послеоперационного сепсиса, необходимо исключить возможность инфицирования ран после операций, изолировать рану от зараженного воздуха.

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, сепсис занимает 10-е место среди причин смертности населения. По прогнозам, в ближайшие 10 лет ожидается резкое увеличение числа больных сепсисом в связи с развитием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, увеличением количества микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам.

Таким образом, сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости, высокой летальности и значительного экономического ущерба, причиняемого этим заболеванием.

С микробиологических позиций сепсис – патологическое состояние, которое обусловлено непрерывным или периодическим поступлением в кровь микроорганизмов из очага гнойного воспаления.

С клинических позиций сепсис – синдром системного воспалительного ответа иммунокомпromетированного организма на инфицирование, в результате которого развивается воспаление и органно-системные повреждения.

1904 году шотландский врач и ученый Ослер отметил, что при нелеченых формах сепсиса пациент умирает, скорее, от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции.

В основу **классификаций сепсиса** положены различные клинические признаки:

– длительность течения – молниеносный, острый, рецидивирующий и хронический;

– локализация первичного очага – хирургический, акушерско-гинекологический, уросепсис и пупочный;

– этиология – стафилококковый, стрептококковый, кандидосепсис, паразитарной этиологии и др.

В основе патогенеза сепсиса лежат органно-системные повреждения, они связаны с неконтролируемым распространением из первичного очага медиаторов воспаления эндогенного происхождения.

Рассмотрение сепсиса с позиций **синдрома системного воспаления** является ключевым моментом в понимании его патогенеза.

Выделяют несколько этапов в развитии органно-системных повреждений, связанных с нахождением и размножением микроорганизмов в крови:

1-й этап. Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов. Цитокины действуют в очаге воспаления и в области лимфоидных органов, выполняя защитные свойства.

2-й этап. Выброс цитокинов в системный кровоток. Происходит их выброс в костно-мозговое депо, что ведет к усилению процессов лимфопоэза в костном мозге, гиперпродукции белков острой фазы, развитию генерализованных форм инфекционной болезни. Заканчивается этот этап генерализацией инфекции, поскольку микроорганизмы через

поврежденные ткани проникают в системный кровоток и лимфатическое русло.

3-й этап. Генерализация воспалительной реакции – «цитокиновый взрыв». Цитокины проникают в кровь, накапливаются там, вызывая:

- органно-системные повреждения, которые возникают в результате нарушения проницаемости эндотелия капилляров;
- запуск синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- формирование очагов системного воспаления.

Это основные этапы, приводящие к возникновению и прогрессированию органно-системных повреждений. При сепсисе микроорганизмы находятся и размножаются в крови.

Септикопиемия возникает в результате генерализации инфекционного процесса. В этом случае наряду с явлениями интоксикации происходит образование метастатических очагов гнойного воспаления в различных тканях и органах, которое сочетается с присутствием и размножением бактерий в кровеносной и лимфатической системах.

Бактериемия – циркуляция бактерий в крови без их размножения. Состояние бактериемии возникает в результате проникновения возбудителя в кровь через естественные барьеры макроорганизма. При некоторых инфекционных болезнях (тифы и паратифы, риккетсиозы) бактериемия является важной и обязательной стадией заболевания. В отличие от сепсиса и септикопиемии при бактериемии микроорганизмы в крови только циркулируют, но не размножаются.

Транзиторная бактериемия – нахождение микроорганизмов в крови от нескольких минут до нескольких часов – у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспалительного ответа. Транзиторная бактериемия сопровождает менингиты, пневмонии, пиелонефриты, остеомиелиты и артриты. Длительная бактериемия характерна для эндоваскулярных инфекций, приводящих к эндокардиту, тромбофлебиту и коллагенозам.

2.1. Особенности современной этиологии сепсиса

На сегодня в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров частота Гр(+)- и Гр(-)-сепсиса оказалась приблизительно равной. Это произошло в результате увеличения роли в патологии таких

Гр(+)-бактерий, как стафилококки и энтерококки. Среди различных видов стафилококка – возбудителей сепсиса наблюдается неуклонное увеличение метициллин(оксациллин-)резистентных штаммов.

Кроме того, возросла частота сепсиса, вызываемого энтеробактериями – продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия.

Инвазивность лечения и усиление действия неблагоприятных факторов, подавляющих системы противoinфекционной защиты, увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

Возросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими Гр(–)-бактериями (псевдомонадами и ацинетобактером).

Отмечается появление и неуклонный рост прежде редко встречавшихся в патологии микроорганизмов *Enterococcus faecium*, *Stenothrophomonas maltophilia*.

Частота возникновения сепсиса, связанного с микроскопическими грибами и паразитами, сохраняет устойчивую тенденцию к росту.

Среди прочих современных особенностей этиологии сепсиса следует отметить возникновение феномена панрезистентности – устойчивости ко всем антибактериальным препаратам.

Существует определенная зависимость между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 2).

Таблица 2

Наиболее вероятные возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Дыхательные пути	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Пищеварительный тракт	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> Анаэробы
Почки	<i>E. coli</i> и другие грамотрицательные уропатогенные палочки

2.2. Микробиологическая диагностика сепсиса

В настоящее время основным способом этиологической диагностики является культуральный метод. Срок культивирования посевов составляет 7–10 суток.

Применяется также и метод иммунологической диагностики с использованием моноклональных антител к основным цитокинам.

Кроме того, при диагностике используются биомаркеры, которых в настоящее время известно около 200:

- наиболее перспективный биомаркер пресепсин TREM – растворимая фракция триггерного рецептора, экспрессируемого на моноцитах;
- эндокан-протеиногликан, синтезируемый эндотелием;
- прокальцитонин.

Прокальцитонин – это предшественник гормона паращитовидной железы кальцитонина, регулирующего уровень кальция в крови. Показано, что уровень прокальцитонина коррелирует со степенью поражения органов при сепсисе и является важным прогностическим параметром.

Другая большая группа методов диагностики сепсиса основана на использовании технологии нуклеиновых кислот (NAT-технологии).

Для индикации бактерий в крови используют выявление участка генома, характерного для всех бактерий, – чаще всего 16S РНК (риботипирование).

Следующая группа неамплификационных методов – индикация микробов. Наиболее перспективными являются протеомные технологии с использованием время-пролетной масс-спектрометрии (*MALDI-TOFMS*). Этот метод позволяет идентифицировать микроорганизмы по белковому профилю, а также определить некоторые маркеры антибиотикорезистентности.

Кроме того, разработаны технологии использования микрочипов для определения большого числа бактерий.

ГЛАВА 3. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

3.1. Особенности оппортунистических инфекций

Под **оппортунистической инфекцией** понимают инфекционный процесс, развивающийся, как правило, на фоне иммунодефицитного состояния макроорганизма (иммунокомпрометированных хозяев), вызываемый условно-патогенными микроорганизмами.

Особенности биологии условно-патогенных микроорганизмов:

1. Условно-патогенные микроорганизмы могут находиться с организмом человека в отношениях симбиоза, комменсализма и / или нейтрализма либо в конкурентных отношениях, часто приводящих к развитию заболевания.

2. Условно-патогенными микроорганизмами их называют потому, что они не обладают патогенностью или обладают низкой степенью патогенности и проявляют свои патогенные свойства только при определенных условиях: снижения защитных сил организма, изменения характерного места локализации, воздействия нерациональной химиотерапии, различного излучения и т.д.

3. Возбудители оппортунистических инфекций не имеют строго выраженного органного тропизма – один и тот же возбудитель может быть причиной развития многих нозологических форм. Одна и та же нозологическая форма может быть вызвана практически любым условно-патогенным микроорганизмом.

4. Клиническая картина оппортунистической инфекции в большей мере зависит от пораженного органа, чем от возбудителя.

5. Оппортунистические инфекции часто вызываются ассоциацией микроорганизмов, то есть протекают как микст-инфекция.

6. Трудности лечения обусловлены широким распространением лекарственной устойчивости к химиотерапевтическим препаратам.

7. Оппортунистические инфекции широко распространены в больничных стационарах.

Эпидемиология оппортунистических инфекций:

I. Источником инфекции чаще всего является больной человек, или носитель.

II. Большую опасность в эпидемиологическом плане представляет медицинский персонал больничных учреждений, который может быть носителем госпитальных штаммов условно-патогенных микроорганизмов.

III. Источником инфекции могут быть животные, объекты больничной среды, обильно обсемененные условно-патогенными микроорганизмами (псевдомонадами, ацинетобактерами).

IV. Оппортунистические инфекции в большинстве случаев антропонозы, редко зооантропонозы, еще реже сапронозы.

V. Восприимчивость к оппортунистическим инфекциям повышена у иммунокомпромитированных хозяев.

Изменения этиологической структуры оппортунистических инфекций:

1. Снижение ведущей роли энтеробактерий и повышение частоты встречаемости Гр(–) неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*).

2. Увеличение роли Гр(+)-бактерий, таких как *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, в том числе MRSA-метициллинрезистентные *S. aureus*, MRSE-метициллинорезистентные *S. epidermidis*.

3. Появление возбудителей, которые редко встречались раньше, – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.*, грибов рода *Candida*.

4. Рост частоты выделения анаэробов, таких как бактероиды, пептококки, пептострептококки, а также плесневые грибы рода аспергилл и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, с которыми связано возрастание числа внутригоспитальных микозов. Регистрируются вспышки иерсиниозов.

5. Увеличение числа инфекций, вызванных, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, быстрорастущими микобактериями *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*.

6. Выделение в настоящее время среди вирусов как наиболее частых вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, энтеровирусов. Есть случаи зарегистрированной ротавирусной внутрибольничной инфекции.

Для изучения вопросов этиопатогенеза, микробиологической диагностики специалист клинической лабораторной диагностики должен располагать необходимой информацией о составе и свойствах представителей нормальной микрофлоры макроорганизма, характерной для различных биотопов тела человека, и возбудителях инфекций различных систем организма.

3.2. Нормальная микрофлора организма

Организм человека – сложный надорганизм. Метагеном (совокупный геном сообщества микроорганизмов) надорганизма состоит из генов человека и генов микроорганизмов, колонизировавших макроорганизм. Бактериальные популяции общаются между собой – кворум сенсинг.

Для изучения нормальной микрофлоры существует своя методика – микробиомика, т.е. изучение состояния эндогенного биоценоза и его регуляторных влияний.

Эпигенетика – это учение о наследственных изменениях в фенотипе, в экспрессии генов и посттрансляционных процессах генной продукции, не связанных с изменением в порядке расположения нуклеиновых последовательностей в ДНК.

В отличие от мутаций эпигеномные изменения возникают в результате биохимических реакций между ДНК, гистонами и продуцентами микробной клетки. Эти реакции разнообразны: метилирование; ацетилирование; фосфолирование.

Они не приводят к изменению структурной последовательности ДНК, т.е. изменение фенотипических признаков может быть результатом вариаций структурной организации хроматина, определяющей активное или неактивное состояние генов, без изменения их нуклеотидных последовательностей – **эпимутации**.

Нормальная микрофлора сопутствует своему хозяину на протяжении всей жизни. С современных позиций ее рассматривают как совокупность множества микроорганизмов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме.

В любом микробиоценозе различают постоянно встречающиеся виды микроорганизмов – автохтонная микрофлора (резидентная) и

аллохтонные, добавочные (транзиторные). Количество автохтонных видов относительно невелико, но численно они всегда доминируют. Видовой состав транзиторных микроорганизмов разнообразен, но они немногочисленны. Количественные колебания микроорганизмов в биоценозе могут достигать для некоторых видов несколько порядков и тем не менее укладываться в принятые нормативы.

Строение нормальной микрофлоры. Нормальная микрофлора рассматривается как самостоятельный экстракорпоральный орган.

Это подтверждается следующими позициями:

1. Нормальная микрофлора имеет характерное анатомическое строение, как и любой орган организма.

2. Нормальная микрофлора выполняет присущие только ей функции.

3. Нарушения нормальной микрофлоры лежит в основе возникновения многих инфекционных болезней.

1. Нормальная микрофлора характеризуется анатомическими особенностями – каждая экологическая ниша имеет свой видовой состав. Некоторые биотопы стабильны по видовому составу, в других – транзиторных – микрофлора постоянно меняется в зависимости от внешних факторов.

Микроорганизмы находятся в составе биопленки. Процессы образования биопленки связаны с коллективным поведением бактерий – *quorum sensing*, или социальным поведением бактерий.

Микроорганизмы, входящие в состав биопленки, существуют в двух формах: фиксированной к поверхности и планктонной, свободноплавающей, являющейся субстратом распространения инфекции из ее первичного локуса.

Доказано, что колонии микроорганизмов в составе биопленки демонстрируют способность к клеточной дифференцировке. При этом разные клетки в колонии выполняют различные физиологические функции, то есть выделяют физиологическую специализацию.

Находящиеся внутри колонии клетки существуют на разных стадиях – это и делящиеся, и спонтаннообразующиеся, и покоящиеся.

В колонии отмечается способность к многоклеточной организации. Члены колонии общаются между собой посредством понятного им языка – посылают сигналы. Было установлено, что структура колоний имеет особенности: имеются вертикальные слои клеток и горизонтально расположенные зоны. В колониях образуются микроскопические воздухоносные каналы, через которые поступают питательные вещества

и выводятся продукты метаболизма – структуры для транспорта кислорода.

Формирование биопленки – динамичный пошаговый процесс:

1-я стадия – адгезии,

2-я – необратимого связывания с поверхностью,

3-я – размножения и созревания,

4-я – распространения.

Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, образуют четкую морфологическую структуру – биопленку, толщина которой колеблется от 0,1 до 0,5 мкм. Биопленка представлена полисахаридным каркасом, состоящим из микробных полисахаридов, и муцина, который продуцируется клетками макроорганизма. В структуре каркаса иммобилизованы микроколонии бактерий, которые могут располагаться в несколько слоев. Например, в биопленке, покрывающей кожу, микроколонии располагаются в 1–2 слоя, а в биопленке толстого кишечника – в 500–1000 слоев. Устойчивость бактерий к воздействию неблагоприятных факторов внутри биопленки в десятки и сотни раз выше по сравнению с изолированными колониями.

Образование биопленки лежит в основе выживания бактерий в окружающей среде, так как в таком виде они защищены от антибактериального воздействия. Многие хронические инфекции с искусственным путем заражения – это катетер-ассоциированные инфекции, возникшие при протезировании или имплантировании искусственных клапанов сердца, обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок, возникающих на поверхности этих устройств.

Существование бактерий внутри изолированных биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Для практической медицины особенно важно, что бактерии в биопленках имеют повышенную выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков.

На данный момент с образованием биопленки связывают особенности течения инфекционного процесса при вентилятор-ассоциированных пневмониях, ангиогенном сепсисе, уроинфекциях, инфекционном эндокардите, муковисцидозе, хроническом бактериальном простатите, периодонтите, остром среднем отите.

Среди возбудителей, образующих биопленки, наибольшее клиническое значение имеют *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*

Тропность биопленок к инертным поверхностям приводит к колонизации венозных, уретральных и внутрисполостных катетеров, эндотрахеальных трубок, протезов и различных имплантатов. Существует определенная взаимосвязь между микроорганизмом и его приверженностью к образованию биопленок на различных медицинских устройствах, имплантированных в ходе операций и манипуляций пациентам.

По мнению А. Гинцбург¹, очаги биопленок появляются при всех рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях. Когда биопленки достигают определенного размера, от них начинают отрываться части, которые разносятся с кровотоком по организму. Происходит образование новых очагов биопленки, что можно рассматривать как аналог метастазирования злокачественных клеток.

II. Функции нормальной микрофлоры:

1. Защита от экзогенной инфекции и контроль за собственным микробным гомеостазом, т.е. функция колонизационной резистентности – одна из важнейших для нормальной микрофлоры. Способность нормальной микрофлоры защищать поверхность слизистых оболочек и кожи от патогенных бактерий – мощный механизм противомикробной резистентности.

2. Нормальная микрофлора – мощный иммуномодулятор. Она поддерживает иммунокомпетентные клетки в состоянии «постоянной готовности» праймирования (субактивации), что обеспечивает более быстрый и эффективный ответ на инфекцию.

3. Активное участие в различных метаболических процессах за счет продукции большого количества ферментов и образования метаболитов при микробной трансформации эндогенного и экзогенного происхождения. При этом исходный субстрат через каскад биохимических реакций превращается либо в промежуточный, либо в конечный продукт катаболизма.

4. Неограниченный банк генетического материала. Между представителями нормальной микрофлоры постоянно происходит обмен генетическим материалом, а также его передача патогенным видам, попадающим в ту или иную экологическую нишу.

¹ Цит. по: Материалы к элективному курсу «Микробные сообщества» / Г.М. Шуб, И.Г. Швиденко, Е.А. Пронина, Н.В. Белобородова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 2. С. 245–247.

5. Детоксикационные свойства как в отношении органов, попавших из внешней среды, так и в отношении эндогенной флоры, образующей токсические продукты метаболизма.

6. Участие в регуляции газового, водно-солевого обмена, поддержание рН-среды.

7. Синтез витаминов, в том числе биотина, рибофлавина, пантотеновой кислоты, витаминов К, Е, В₁₂, фолиевой кислоты.

8. Участие в канцеролитических реакциях – способность представителей нормальной микрофлоры нейтрализовать канцерогенные вещества, индуцирующие канцерогенез.

9. Морфокинетическая – принимает участие в развитии различных органов и систем организма.

III. Формирование нормальной микрофлоры начинается уже при прохождении плода через половые пути матери. В процессе появления ребенка на свет происходит быстрое заселение организма микробами из окружающей среды, и в первую очередь из вагины. Источником микробов может служить больничная среда. Большинство бактерий проходит через организм новорожденного транзитом, часть задерживается на непродолжительное время, но есть и такие, которые находят для себя условия, размножаются и формируют первичную нормальную микрофлору.

Способность бактерий к колонизации кожи и слизистых оболочек определяется двумя главными механизмами: **адгезией на поверхности эпителиоцитов и выживанием в новом окружении.**

Эпителиоциты покрыты слоем слизи, который должны преодолеть бактерии, чтобы добраться до рецепторов клетки. Не всем это удается, и такие микроорганизмы обречены на быстрое удаление вместе со слизью. Адгезия микробов отличается специфичностью, что и обуславливает формирование соответствующих биоценозов.

Дальнейшее развитие характерной для индивидуума микрофлоры определяется как состоянием организма, так и экзогенными воздействиями.

К факторам *макроорганизма, влияющим на становление микрофлоры*, относятся тип и объем секретов (слюна, желудочный и кишечный сок, секрет поджелудочной железы и печени), состав ферментов, желчные кислоты, слизь, отмирающие клетки, концентрация ионов водорода, редокс-потенциал и др. К **экзогенным** – характер вскармливания, личная и общественная гигиена, особые условия (инфекции, травмы).

В первые 2–3 недели жизни состав нормальной микрофлоры подвержен значительным колебаниям. Нормальная микрофлора детей, сходная с микрофлорой взрослых, обычно формируется к концу первого месяца после рождения; ее видовой состав пополняется на протяжении первых 3–5 лет жизни ребенка.

3.3. Дисбактериоз различных биотопов организма

Дисбактериоз – это любые количественные или качественные изменения типичной для данного биотопа нормофлоры человека, возникающие в результате воздействия на макро и / или микроорганизм различных факторов экзогенного и эндогенного характера либо являющиеся следствием каких-либо патологических процессов в организме.

Микробиологическими показателями дисбактериоза служат:

1. Снижение численности одного или нескольких постоянных видов.
2. Потеря бактериями тех или иных признаков или приобретение новых.
3. Повышение численности добавочных или транзиторных видов.
4. Появление новых, не свойственных данному биотипу, видов.
5. Ослабление антагонистической активности нормальной микрофлоры.

Причины развития дисбактериоза. В зависимости от характера неблагоприятного воздействия на организм могут формироваться группы риска по развитию дисбактериоза.

В различных возрастных группах фактором риска является:

- 1) 1-я группа, период новорожденности:
 - осложненное течение беременности и родов у матери;
 - бактериальный вагиноз матери;
 - низкая оценка по шкале Апгар;
 - позднее прикладывание к груди;
 - длительное пребывание в роддоме и возможность заселения организма ребенка госпитальными штаммами;
- 2) 2-я группа, дети раннего возраста:
 - неблагоприятный преморбидный фон;
 - раннее искусственное вскармливание;
 - диатез, рахит, анемия, гипотрофия и т.д.;

- изменение в психоневрологическом статусе ребенка;
- наличие малых гнойных инфекций;

3) 3-я группа, дети дошкольного и школьного возраста:

- нерациональное питание;
- нахождение в закрытых коллективах;
- наличие хронических заболеваний;
- гормональная перестройка организма.

Вне зависимости от возрастной группы к развитию дисбактериоза ведут:

- нерациональная антибиотикотерапия;
- длительная гормонотерапия или лечение нестероидными противовоспалительными препаратами;
- оперативные вмешательства;
- стрессорные воздействия;
- воздействие радиации, облучения;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации;
- применение ряда нарколологических, местных анестезирующих, рвотных, слабительных, отхаркивающих, желчегонных и других средств, которые изменяя моторику слизистых, нарушают образование муцина;
- воздействие химических веществ;
- нерациональное питание;
- острые и хронические заболевания (дизентерия, сахарный диабет).

Клинические проявления дисбактериоза:

1. Дисбактериоз пищеварительного тракта может проявляться в виде диареи, неспецифического колита, синдрома малой сорбции, дуоденита, язвенной болезни желудка, гастрита, гастроэнтерита.

2. Дисбактериоз органов дыхания чаще протекает в форме нарушений со стороны дыхательных путей, бронхитов, бронхиолитов, хронических заболеваний легких, пневмоний.

3. Основными клиническими проявлениями дисбактериоза ротовой полости являются гингивиты, парадонтиты, стоматиты, кариес.

4. Дисбактериоз мочеполовой системы женщин протекает как вагиноз. У мужчин и женщин – уретрит, цистит.

5. С нарушением состава и функций нормальной микрофлоры связывают этиопатогенез ряда таких клинических синдромов и состояний, как: нарушение свертываемости крови, юношеская гипертоническая болезнь, возникновение опухолей из-за нарушения стероидного обмен-

на, мочекаменная болезнь, нарушение менструального цикла, развитие атопического дерматита, аллергических заболеваний.

В зависимости от степени выраженности клинических проявлений выделяют несколько *стадий дисбактериоза*:

1. Компенсированную, когда дисбактериоз не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Уменьшение количества одного из представителей индигенной микрофлоры без изменения других составляющих биоценоза.

2. Субкомпенсированная – в результате дисбаланса нормальной микрофлоры возникают локальные воспалительные процессы. Снижение количества или элиминация отдельных представителей индигенной микрофлоры и увеличение содержания транзиторной условно-патогенной микрофлоры.

3. Декомпенсированная, при которой в результате нарушения проницаемости клеточной стенки происходит генерализация процесса с возникновением метастатических воспалительных очагов.

3.4. Коррекция дисбактериоза

В настоящее время выделяют следующие препараты для коррекции дисбактериоза.

Пробиотики состоят из живых микроорганизмов, которые относятся к обитателям нормальной микрофлоры кишечника:

А. *Бифидосодержащие препараты*. Их действующим началом являются живые бифидобактерии, которые имеют высокую антагонистическую активность против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Применение этих препаратов способствует повышению колонизационной резистентности, нормализует микрофлору кишечника;

Б. *Лактосодержащие препараты* содержат живые лактобактерии, обладающие широким спектром антагонистической активности.

В. *Колисодержащие препараты* имеют в составе эшерихии.

Г. *Метаболические* (Хилакфорте) включают продукты метаболизма представителей нормальной микрофлоры, витамины и др.

Симбиотики – это пробиотики, включающие в себя два или более штамма живых пробиотических микроорганизмов, оказывающих стимулирующее друг друга воздействие.

Синбиотики – пробиотические комплексные продукты, в состав которых введены живые пробиотические микроорганизмы и пребиотические субстанции, стимулирующие их рост.

Комбиотики – варианты синбиотических средств, в состав которых, помимо пробиотических микроорганизмов и пребиотиков, добавлены другие функциональные пищевые ингредиенты (витаминно-минеральные премиксы, фенолсодержащие растительные соединения).

Пребиотики – препараты немикробного происхождения, которые способны стимулировать рост и процессы метаболизма представителей нормальной микрофлоры – олигосахариды.

Аутобиотики – это пробиотики и продукты функционального питания на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов.

Существует еще одна категория функционального питания – **пищевые волокна**. Не подвергаясь воздействию ферментов пищеварительного тракта, пищевые растительные волокна легко достигают толстого кишечника и создают обширную дополнительную поверхность. На этой поверхности осуществляется формирование микроколоний и в последующем формируется биопленка. Таким образом, благодаря растительным пищевым волокнам в просвете кишечника во много раз увеличивается число фиксаций для микроорганизмов, что приводит к увеличению числа микроорганизмов на единицу объема кишки.

3.5. Нормальная микрофлора и дисбактериоз различных биотопов организма человека

Нормальная микрофлора сопутствует своему хозяину на протяжении всей жизни. С современных позиций ее рассматривают как совокупность множества микроорганизмов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме.

3.5.1. Нормальная микрофлора кожи

Кожные покровы обильно заселены микроорганизмами, особенно те области, которые защищены от действия света и высыхания (подмышечные впадины, межпальцевые промежутки, паховые складки,

промежность). На кожных покровах на микроорганизмы воздействуют бактерицидные факторы сальных и потовых желез.

Критерии дисбактериоза кожи:

- значительное (существенное, на несколько порядков) увеличение численности фоновых для данного биотопа видов;
- резкое (на несколько порядков) увеличение численности популяций, несвойственных для данного биотопа видов;
- появление в биотопе большого количества атипичных штаммов фоновых видов.

3.5.2. Нормальная микрофлора полости рта

Полость рта является исключительно благоприятной средой для существования и размножения самых разных видов микроорганизмов. Богатство пищевых ресурсов, постоянная влажность, оптимальной значение рН и температуры создают благоприятные условия для адгезии, колонизации и размножения микроорганизмов.

Микрофлора ротовой полости новорожденного уже на 1-е – 3-и сутки представлена разнообразными микроорганизмами, которые содержатся в большом количестве. Для колонизации полости рта микроорганизмы должны прикрепиться к поверхности слизистой оболочки или зуба. Значительную роль в процессе адгезии играют фимбрии, или пили, имеющиеся у многих оральных микроорганизмов. Особенности строения адгезинов во многом определяют локализацию микроорганизмов в полости рта. Так, *Str. sanguis* достаточно просто фиксируется на поверхности зуба, а *Str. salivarium* – на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки. Уже в первые сутки после рождения изо рта ребенка высевают стрептококки, молочнокислые бактерии. На 4–5-й день из ротовой полости выделяют стафилококки. С появления зубов, в 6–7 месяцев, в составе микрофлоры ротовой полости обнаруживаются облигатные анаэробы.

Количественное соотношение представителей нормальной микрофлоры зависит от диеты, гигиены полости рта и других факторов. Основная масса грамположительных кокков в полости рта представлена гетерогенной группой стрептококков. Второй по численности группой бактерий полости рта являются грамотрицательные анаэробные кок-

ки – представители рода *Veillonella*; их концентрация в слюне приблизительно такая же, как и стрептококка. Актиномицеты составляют строму зубного камня и входят в состав зубного налета; их обнаруживают в протоках слюнных желез.

В полости рта чаще других выделяют следующие биотопы, которые различаются видовым составом нормальной микрофлоры:

1-й биотоп – слизистая полости рта. Имеет переменный состав микрофлоры. Преимущественно на поверхности слизистой выделяют Гр(–)-анаэробы, стрептококки. На слизистой твердого и мягкого неба встречаются *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.* и т.д.

2-й биотоп – десневая бороздка. Ввиду обособленности этой зоны в целом состав микрофлоры здесь существенно отличается от других участков полости рта. В данном биотопе преобладают нитевидные и извитые формы бактерий, реже бактериоиды, дрожжеподобные грибы, простейшие, микоплазмы.

3-й биотоп – ротовая жидкость. Посредством ее осуществляется взаимосвязь между всеми остальными биотопами полости. Ротовая жидкость является своеобразным буфером, который осуществляет внутреннюю регуляцию. В большом количестве из нее выделяют *Veillonella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Mycoplasma spp.*

4-й биотоп – зубная бляшка. Содержит огромное скопление микроорганизмов (от 100 млн до 300 млн в 1 мг налета). Зубная бляшка локализуется на поверхности зуба.

В табл. 3 отражены клинические характеристики различных степеней дисбактериоза полости рта.

Таблица 3

Характеристика различных степеней дисбактериоза полости рта

Степень дисбактериоза	Характеристика степеней
Дисбиотический сдвиг	Характерны незначительные изменения количества одного вида условно-патогенного микроорганизма при сохранении нормального видового состава микрофлоры полости рта. Эту форму сдвига можно назвать латентной или компенсированной, при наличии которой могут отсутствовать выраженные клинические признаки заболевания

Степень дисбактериоза	Характеристика степеней
Дисбактериоз I–II степени	Субкомпенсированная форма характеризуется более выраженными изменениями состава микрофлоры: выявление 2–3 вирулентных видов. У больных с дисбактериозом I–II степени, как правило, имеются и клинические симптомы болезни
Дисбактериоз III степени	Характеризуется выявлением вирулентной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной микрофлоры
Дисбактериоз IV степени	Характеризуется наличием ассоциации вирулентных штаммов бактерий с дрожжеподобными грибами

3.5.3. Нормальная микрофлора дыхательных путей

Биопленка, образованная на поверхности респираторного тракта, представляет собой сложное сообщество микроорганизмов. В исследуемом материале носовых ходов обнаруживаются дифтероиды, коагулазо-отрицательные стафилококки, α -гемолитические стрептококки, нейссерии. В качестве транзитных видов могут присутствовать *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, β -гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз носа. На слизистой носовых ходов индигенными обитателями являются коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. album*, *S. lentus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*) и грамположительные палочки рода *Corynebacterium*, нейссерии (*N. subflava*, *N. sicca*), зеленящие и негемолитические стрептококки (*S. sangius*, *S. mitis*, *S. salivarius*), грамотрицательная палочка *Haemophilus influenzae*, грампозитивные кокки рода *Micrococcus* и палочки рода *Bacillus*.

К факультативным представителям относятся представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз зева еще более разнообразен, поскольку здесь смешивается микрофлора полости рта и воздухоносных путей. Представи-

телями резидентной микрофлоры считают микоплазмы, дифтероиды, коагулазо-отрицательные стафилококки, α -гемолитические и β -гемолитические стрептококки, нейссерии, моракселлы, энтерококки, бактероиды, боррелии, трепонемы и актиномицеты.

Микроорганизмы, колонизирующие слизистую глотки:

1. Постоянные: частота колонизации – 90–100%, интенсивность обсеменения – 3–81g КОЕ/мл; *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*

2. Добавочные: частота колонизации – 25–50%, интенсивность обсеменения 1–41g КОЕ/мл, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, в том числе *H. influenzae*.

3. Транзиторные: частота колонизации – 5–20%, интенсивность обсеменения 1–21g КОЕ/мл, *Candida spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Branhamella spp.*, *Moraxella spp.*, *Acinetobacter spp.* Нижние дыхательные пути обычно не содержат бактерии.

3.5.4. Дисбактериоз верхних дыхательных путей

Выделяют дисбактериоз различных отделов респираторного тракта: дисбактериоз носа, дисбактериоз зева.

Дисбактериоз носа. Клиническими проявлениями дисбактериоза носа являются неспецифические воспалительные процессы в виде ринита сослизистым отделяемым белого, желтого и зеленого цвета.

Дисбактериоз зева встречается у часто болеющих, ослабленных людей. Клинические проявления дисбактериоза зева – неспецифические воспалительные процессы этой области (фарингиты, тонзиллиты), которые вызываются различными условно-патогенными микроорганизмами.

Критерий дисбактериоза верхних дыхательных путей:

– частичный дисбиоз полости носа и зева характеризуется наличием в них одного или нескольких видов бактерий, не свойственных для данного биотопа;

– полный дисбиоз – проявляется в замещении бактерий, представляющих норму для данного биотопа, другими видами.

3.5.5. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта

Микрофлора желудочно-кишечного тракта делится на пристеночную (мукозную), которая тесно связана со слизью кишечника, и просветную формы.

В верхних отделах желудочно-кишечного тракта мукозная флора преобладает над просветной, в то время как в нижних отделах соотношение обратное.

Просветная микрофлора входит в состав фекальной микрофлоры. Ее состав непостоянен и варьирует в зависимости от таких факторов, как питание, перистальтика желудка, функциональное состояние кишечника, частота стула, наличие бактерицидных факторов.

Пристеночная микрофлора фиксирована. Ее представители прикреплены к поверхностным рецепторам эпителиальных клеток. Она более стабильна по составу.

На протяжении желудочно-кишечного тракта выделяют несколько биотопов, существенно отличающихся по составу микробиоценоза, что связано с различными морфологическими, функциональными и биохимическими особенностями соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта.

Микрофлора пищевода достаточно скудная. В проксимальной его части можно обнаружить бактерии, типичные для микрофлоры полости рта и глотки; в дистальных отделах – стафилококки, дифтероиды, молочнокислые бактерии.

В желудке бактерии практически отсутствуют, либо их число не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ в 1 мл содержимого. Это обусловлено действием соляной кислоты, лизоцима и различных ферментов. Видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, стрептококками и дрожжеподобными грибами.

В двенадцатиперстной кишке количество бактерий составляет не более 10^4 – 10^5 КОЕ на 1 мл содержимого. Микрофлора представлена лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками. Часть бактерий пополняется за счет поступления с пищевыми массами, другие берут свое начало из нижних отделов тонкой кишки.

В верхних отделах тонкой кишки микроорганизмы определяются в небольшом количестве. Основными механизмами, препятствующими росту бактерий в тонкой кишке, являются действие соляной кислоты, желчи, кишечная перистальтика, обеспечивающая быстрое удаление микроорганизмов, секреция в просвет кишки иммуноглобулинов и т.д.

По мере продвижения к толстому кишечнику действие бактерицидных и бактериостатических факторов ослабевает, и у входа в толстый кишечник для бактерий создаются благоприятные условия (определенный рН и температура, много питательных субстратов), что способствует интенсивному размножению бактерий. Количество микроорганизмов составляет $\sim 10^{10}$ КОЕ в 1 г фекалий. У здорового человека в составе нормальной микрофлоры преобладают анаэробы – до 90%.

Критерии дисбактериоза толстого кишечника:

- снижение содержания бифидобактерий – менее 10^8 КОЕ/г фекалий;
- уменьшение содержания лактобацилл менее 10^8 КОЕ/г;
- увеличение содержания эшерихий менее $3,5 \times 10^8$ КОЕ/г;
- снижение содержания эшерихий менее $2,5 \times 10^8$ КОЕ/г;
- появление эшерихий с измененными свойствами в количестве более 10% от общего числа;
- обнаружение энтерококков в количестве 10^6 КОЕ/г;
- выявление условно-патогенных Гр(–)-палочек (представителей рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*) в количестве более 10^3 КОЕ/г;
- обнаружение грибов рода *Candida* более чем в 10^4 КОЕ/г;
- выявление золотистого стафилококка более чем 10^4 КОЕ/г;
- обнаружение клостридий более 10^3 КОЕ/г.

3.5.6. Нормальная микрофлора мочеполового тракта

Видовой состав микрофлоры женских половых органов, как и других эпителиев, относительно стабилен. Определенные различия обусловлены возрастом, беременностью, фазой менструального цикла.

Половые пути женщины представлены совокупностью микроучастков нескольких гистотипов. Это участки плоского вагинального эпителия, цилиндрического эпителия шейки матки и уникальная область цервикальных желез. Данные участки характеризуются определенными

ми биохимическими и физиологическими особенностями, поэтому каждому из них присуща своя, несколько отличная от других популяция микроорганизмов. Микробами заселены лишь нижние отделы мочеполового тракта (наружные половые органы, влагалище, цервикальный канал). Полость матки, маточные трубы и яичники в норме стерильны.

Микрофлора влагалища начинает формироваться через 12–14 часов после рождения. Сначала она состоит из молочнокислых бактерий, полученных от матери при родах, затем в микробиоценозе влагалища появляются анаэробная флора, стафилококки, стрептококки, коринебактерии, при этом рН среды равна 7,6. С наступлением половой зрелости под влиянием эстрогенов вагинальный эпителий увеличивается, в нем сильно возрастает уровень гликогена, а гликоген, как известно, – идеальный субстрат для лактобактерий. В связи с этим происходят изменения микробиоценоза влагалища, которые характеризуются преобладанием лактобацилл и рН среды снижается до 4,5 и на этом уровне сохраняется в течение всего детородного периода.

В период менопаузы снижается продукция эстрогенов, рН среды поднимается до 6,0, вагинальный эпителий становится тоньше и восстанавливается смешанная флора: анаэробные бактерии, стафилококки, стрептококки, дифтероиды.

3.5.7. Дисбактериоз мочеполового тракта женщин. Вагиноз

Бактериальный вагиноз возникает в результате дисбаланса вагинальной микрофлоры за счет замещения нормальной микрофлоры влагалища анаэробными микроорганизмами: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrix*.

Клинические проявления. Вагиноз не имеет характерных клинических признаков.

Наиболее часто он проявляется следующими симптомами:

- обильные однородные кремообразные влагалищные выделения серовато-белого цвета, прилипающие к стенкам влагалища;
- неприятный «рыбный» запах выделений, возникающий в результате распада аминов, продуктов метаболизма анаэробных бактерий; их можно обнаружить с помощью аминового теста;
- изменение рН отделяемого влагалища $> 4,5$;
- наличие ключевых клеток.

Лабораторная диагностика дисбактериоза влагалища. Для лабораторной диагностики дисбактериоза влагалища могут быть использованы два метода: бактериоскопический и бактериологический. Наибольшее распространение получил бактериоскопический метод: готовят мазки из отделяемого влагалища, окрашивают их по Граму и микроскопируют.

О дисбактериозе свидетельствуют:

– отсутствие в посевах лактобактерий или снижение их количества до уровня менее 10^3 КОЕ/мл в цервикальном канале и менее 10^5 КОЕ/мл во влагалище;

– увеличение количества коринеформных бактерий более 10^4 КОЕ/мл, что особенно значимо на фоне резкого уменьшения количества лактобацилл;

– обнаружение условно-патогенных микроорганизмов, грибов рода *Candida*, стафилококков, стрептококков, псевдомонад, бактериоидов, гарднерелл в количестве 10^3 КОЕ/мл в цервикальном канале и более 10^4 КОЕ/мл во влагалище.

3.5.8. *Нормальная микрофлора мочеполового тракта мужчин*

Для наружных половых органов мужчин постоянными микроорганизмами являются *Mycobacterium smegmatis*, спирохеты (сапрофитная трепонема), *Ureaplasma urealyticum*. Очень разнообразна добавочная флора: стафилококки, коринебактерии, микоплазмы, энтеробактерии. Из анаэробов выделяются бактериоиды, фузобактерии, анаэробные кокки.

В настоящее время установлено, что нормальный бактериальный пейзаж уретры взрослого человека составляют: стафилококки, дифтероиды, стрептококки, некоторые недифференцированные грамположительные диплококки и палочки, анаэробы (пептококки, бактериоиды, энтеробактерии, клостридии) дифтероиды.

Основная масса аэробных бактерий обитает в области ладьевидной ямки. Бактериальное обсеменение уменьшается по мере продвижения вглубь мочеиспускательного канала. Задняя уретра, как и предстательная железа, обычно стерильна.

ГЛАВА 4. ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

4.1. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) – в настоящее время делят на следующие группы:

1. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам в период госпитализации (ВБИ).

2. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.

3. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в других организациях, осуществляющих медицинскую деятельность (хосписы, социальные учреждения).

4. Инфекции у медицинского персонала, связанные с выполнением профессиональной деятельности.

Выделяют ИСМП исходя из типа медицинской технологии, приведшей к развитию инфекции:

1. Инфекции, связанные с устройствами:

– искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – поствентиляционные пневмонии;

– катетеризации мочевого пузыря – катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей;

– катетеризации сосудов (центральный венозный катетер, периферические катетеры) – катетер-ассоциированный сепсис, катетер-ассоциированные инфекции кровотока.

2. Инфекции, связанные с медицинскими процедурами:

– гемотрансфузии;

– инъекций.

Как внутрибольничные (ИСМП), или госпитальные, инфекции следует рассматривать любые клинически распознаваемые инфекционные заболевания, возникающие у больных после госпитализации либо посещения лечебного учреждения с целью лечения, а также у медицинского персонала в силу осуществляемой им деятельности. Инфекция, не находящаяся в стадии инкубации на момент поступления в стационар и развившаяся не ранее, чем через 48 часов после госпитализации.

Установлены понятия для ИСМП:

- Self infections – источником возбудителя является сам больной (эндогенная инфекция);
- Cross infection – источником возбудителя послужил другой человек – пациент или работник ЛПУ;
- Environmental infections – источник возбудителя – это больничная среда.

В настоящее время выделяют группу инфекций, связь между которыми с больницей не всегда однозначна – это группа непрямых госпитальных инфекций, или занесенных инфекций. Источником такого инфицирования являются больные, которые в момент поступления в больницу имели кроме основного инфекционного заболевания еще дополнительное инфекционное заболевание в инкубационном периоде. Примером может служить случай, когда у больного, поступившего в больницу с диагнозом «гепатит», через 10–12 дней проявляется корь (это не прямая занесенная больничная инфекция).

Госпитальная инфекция может быть не прямой вынесенной. Эта форма проявляется, когда больной после перенесенной основной инфекции выписывается, но уже заражен второй инфекцией, находящейся в этот период на инкубационной стадии. Симптомы этой инфекции проявляются дома. Например, когда ребенок, больной скарлатиной, в больнице находился в контакте с больным ветряной оспой.

Второй формой вынесенной госпитальной инфекции являются случаи, когда выписавшиеся из больницы клинически здоровые пациенты остаются носителями и заражают окружающих. Так, у детей первых месяцев жизни после перенесенной сальмонеллезной инфекции значительно дольше, чем у детей старшего возраста, выделяются сальмонеллы. Они при возвращении домой из больницы являются основным источником спорадических случаев заболеваний.

Клинически значимые микроорганизмы, которые наиболее часто являются возбудителями ВБИ, относятся к группе *ESCAPE*-патогенов:

- *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*;

- *Staphylococcus aureus* (MRSA, VSRA);
- *Clostridium difficile*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*

Причины возникновения, роста и распространения ВБИ:

1. Профилактические и лечебные мероприятия с широким и нерациональным применением антибиотиков и других химиотерапевтических средств привели к тому, что были созданы условия для формирования новых внутригоспитальных штаммов, повышения вирулентности условно-патогенных микроорганизмов, приобретения патогенных свойств представителями нормальной микрофлоры. Все стало причиной формирования антибиотикорезистентности (появления лекарственной устойчивости микроорганизмов).

2. Прогрессивное использование новых технологий в лечении, основанном на инвазивных методах (катетер-ассоциированные инфекции), и внедрение новых высокоспецифичных экспресс-методов лабораторной диагностики, позволяющих увеличить количество положительных результатов. Чаще всего внутрибольничное инфицирование возникает в отделениях реанимации и хирургии, при использовании аппаратуры для гемодиализа, искусственного дыхания, эндоскопических процедур, наркозной аппаратуры, переливания крови. Все это создает новые входные ворота для проникновения возбудителя, что позволило сформироваться новому искусственному артифициальному механизму передачи инфекции.

3. Сложившиеся в современных условиях тенденции к строительству крупных больничных комплексов, в которых находится большое количество пациентов, способствуют формированию внутригоспитального инфицирования.

4. Активизация естественных механизмов передачи возбудителя в условиях постоянного контакта пациента и медицинского персонала, а также в результате контакта больных между собой.

5. Нарушения нормального биоценоза, который является мощным фактором неспецифической защиты организма. Примером может служить отсутствие грудного вскармливания.

6. Проблемы экологического характера: загрязнение окружающей среды, изменения условий жизни населения, приводящие к снижению резистентности организма и неполноценной борьбе с возбудителем.

7. Недостаточные требования к соблюдению санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима в ЛПУ приводят к возникновению новых вспышек заболеваний. Нарушение принципов асептики: использование нестерильного инструмента.

8. Пользование готовыми лекарственными средствами, которые могут быть загрязнены микроорганизмами.

4.2. Госпитальный штамм

Наиболее признанным определением понятия «**госпитальный штамм**» является следующее: это штаммы микроорганизмов, которые выделяются от больных в стационаре, в процессе циркуляции адаптировались к условиям стационара и характеризуются ярко выраженной резистентностью ко многим антибиотикам (полирезистентны).

Таким образом, «госпитальный штамм» – результат селективного действия антибиотиков. Эти штаммы наиболее вирулентны и обладают множественной лекарственной устойчивостью.

Выделяют группы ВБИ:

Первая группа: инфекции, вызванные патогенными микроорганизмами. Эта группа включает специфические инфекции, такие как корь, дифтерия, скарлатина, краснуха, паротит. Их доля во внутрибольничной инфекционной патологии составляет не более 15%. Возникновение и распространение этих инфекций связано с попаданием возбудителя в лечебное учреждение или происходит при заражении персонала при работе с инфицированным материалом.

Пути попадания патогенных возбудителей связаны прежде всего с поступлением в стационар пациентов, у которых находится в инкубационном периоде или носителей патогенного возбудителя, или при контакте посетителей больниц вовремя вспышки болезни, а также через передаваемые пищевые продукты.

Вторая группа: инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, которые входят в состав нормальной микрофлоры организма. Их называют «оппортунистические инфекции», то есть инфекции, вызванные микробами-оппортунистами.

Основные источники внутрибольничных инфекций:

– больные;

– носители – имеют большое значение в распространении стафилококковых инфекций, гепатитов В, С и Д, сальмонелл, шигелл, герпесвирусов, грибов;

– медицинские работники – чаще являются бессимптомными носителями преимущественно «госпитальных» штаммов; наиболее опасным контингентом является медицинский персонал с инфекционными поражениями кожи и мягких тканей; медицинские работники, больные кишечными инфекциями, острыми респираторными вирусными инфекциями, туберкулезом, герпесом, гепатитом;

– лица, ухаживающие за больными, – большого значения в распространении инфекций не играют, могут быть носителями стрептококков, стафилококков, кампилобактерий, ротавирусов, герпесвирусов и др.;

– внутрибольничная среда – содержит огромное количество потенциальных резервуаров возбудителей; при оценке роли внешней среды в возникновении внутрибольничных инфекций различают резервуар и источник возбудителя инфекции.

Резервуар – место, где микроорганизм присутствует определенное время, где проходят все метаболические процессы и процессы размножения.

Источник – место, из которого инфекционный агент переходит на хозяина путем прямого или непрямого контакта. Источником внутрибольничных инфекций являются предметы больничной обстановки, больные и больничной персонал. Переносчиками возбудителя могут быть употребляемая пища и вода, кровь и препараты крови, препараты для инъекции и внутривенно вводимые жидкости.

Все инструменты и предметы ухода в ЛПУ разделены на три категории:

1. Критические предметы – в случае их контаминации любыми микроорганизмами, в том числе спорами бактерий, обуславливают высокую степень риска заражения больных. К этой группе относятся хирургические инструменты, сердечные катетеры, катетеры мочевых путей, имплантаты и иглы.

2. Полукритические предметы – инструменты, которые контактируют со слизистыми оболочками или поврежденной кожей. К этой группе относятся оборудование для ингаляций, анестезии, эндоскопы, термометры, лапароскопы.

3. Некритические предметы – контактирующие с неповрежденной кожей, но не со слизистыми – манжеты аппаратов для определения давления, костыли, белье, посуда, подкладное судно.

4.3. Особенности проектирования лечебно-профилактических учреждений, связанные с предупреждением возникновения внутрибольничных инфекций

Одним из основных требований к профилактике внутрибольничных инфекций является подготовка проектной документации, утвержденной в органах архитектурного надзора. Проект должен соответствовать основным требованиям рациональной планировки и размещения структурных подразделений внутри больничного комплекса.

Основные меры профилактики внутрибольничных инфекций:

- оптимальная планировка, минимизирующая распространение инфекций;
- разработка способов сведения к минимуму возможности заноса возбудителя в стационар;
- исключение возможности выноса возбудителя за пределы лечебного учреждения.

Выполнение этих требований зависит в первую очередь от адекватности архитектурных решений. В основе планирования лежат вопросы:

- рационального размещения отделений по этажам;
- устройство палат, основанное на правилах изоляции;
- размещение операционных блоков;
- родильных залов;
- центрального стерилизационного отделения;
- лабораторных помещений и боксов;
- отделений для иммунодефицитных больных (асептическое отделение);
- разделение всего комплекса помещений на «чистую» и «грязную» зоны, т.е. помещений, связанных с процессами возникновения и распространения внутрибольничных инфекций.

При проектировании больниц большое внимание следует уделять вопросам санитарно-гигиенического исследования почвы, на которой планируется возведение здания. Прежде всего, микробиологическая

оценка состояния почвы участка, выбранного под строительство, необходима в каждом случае.

Важная роль при планировке и строительстве отводится приемному отделению, планировка которого должна обеспечить поточность движения больных, прошедших санитарную обработку, с целью исключения встречи с больными, не прошедшими ее. Для этого в инфекционных отделениях создаются приемно-смотровые боксы. Принятие таких архитектурных решений при планировке и строительстве позволяет создать асептические условия для защиты больных от инфицирования «госпитальными» штаммами. В таких помещениях обязательным является наличие двух санитарных пропускников (для больных и медперсонала), обязательное размещение больных в индивидуальных боксах, наличие центрального стерилизационного отделения, помещений для приема и хранения белья, помещения для приготовления лекарственных средств.

Операционный блок должен содержать два отделения – септическое и асептическое. Все помещения стерильного блока должны быть разделены на соответствующие зоны. *Зона стерильного режима* (операционные, предоперационные, стерилизационные), где может находиться только медицинский персонал, который проводит операцию. *Зона строгого режима* – в ней медперсонал раздевается, принимает душ, переодевается. Из этой комнаты имеется дверь в «стерильную» зону. *Зона общего режима* – в этом помещении размещается комната с аппаратурой для кондиционирования, аварийная аккумуляторная, подстанции для регулировки централизованного кислородного снабжения.

4.4. Микробиология внутрибольничных лабораторных инфекций

Персонал лабораторий подвергается серьезному риску заражения различными инфекциями, так как постоянно контактирует с биопробам.

Вопросы борьбы и профилактики ВБИ тесно связаны с лабораторным комплексом ЛПУ, в котором проводят: идентификацию возбудителей и определение антибиотикочувствительности выделенной культуры; выполнение функций, связанных с борьбой против возникновения и распространения инфекции.

Лабораторные инфекции – это инфекции, обусловленные заражением в лаборатории ЛПУ. В лабораторных условиях заражение чаще

всего происходит такими инфекциями, как бруцеллез, брюшной тиф, туберкулез, Ку-лихорадка, туляремия.

Наиболее распространенные возбудители внутрилабораторных инфекций в ЛПУ:

- бактерии: *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia spp.*, коагулазоотрицательные стафилококки;
- вирусы: вирус гепатита В;
- грибы: *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*;
- простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.*, *Leishmania spp.*, *Trypanosoma spp.*

Наиболее вероятный путь заражения в лаборатории – воздушно-капельный. Основными типами контактов в лаборатории являются:

- вдыхание при центрифугировании, перемешивании, пролипании и разбрызгивании;
- инокуляция, связанная с повреждением медицинским инструментом;
- проникновение внутрь организма путем засасывания жидкости ртом через пипетку, попадания в ротовую полость брызг, приема пищи, питья, курения;
- заражение через кожу и слизистые из-за пролипания и разбрызгивания, контакта с зараженными предметами и поверхностями, переноса инфекции при контакте рук с лицом.

В настоящее время ведущими формами внутрибольничной инфекции являются четыре основных группы:

- мочевыводящих путей;
- в области хирургического вмешательства;
- нижних дыхательных путей;
- кровотока.

Частота возникновения ВБИ связана с профилем ЛПУ. Выделяют отделения высокого риска – это отделения реанимации и интенсивной терапии, ожоговые, онкологические и гематологические, гемодиализа, урологические, так как в них чаще, чем в других, проводят инвазивные медицинские манипуляции. В отделениях выделяют места повышенного риска по возникновению ВБИ: операционные блоки, перевязочные комнаты, эндоскопические кабинеты и др.

ГЛАВА 5. МИКРОБИОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

5.1. Основные периоды внутриутробного и внеутробного развития плода

В развитии плода и новорожденного можно выделить различные периоды (табл. 4).

Таблица 4

Различные периоды развития плода и новорожденного

Аntenатальный	Интранатальный	Неонатальный
С момента образования зиготы до начала родов: эмбриональный – с рождения (с 15-го по 75-й день ВУР); фетальный – с 76-го дня ВУР до рождения: – ранний фетальный период с 76-го дня ВУР до конца 28-й недели; – поздний фетальный – после 28-й недели и до рождения	От начала родовой деятельности до перевязки пуповины	С момента рождения и заканчивается через 28 дней после родов: – ранний неонатальный – с момента рождения до окончания 7-х суток – поздний неонатальный – с 8-го дня после рождения по 28-й день жизни

Примечание: ВУР – внутриутробное развитие.

В настоящее время в патологии плода и новорожденного инфекционные поражения играют огромную роль, что связано с высоким уровнем смертности, дальнейшего бесплодия, преждевременных родов и даже тератогенного эффекта, оказываемого воздействием микроорганизмов. Смертность новорожденных в 20–30% случаев связана с внутриутробным инфицированием (ВУИ).

Результаты многочисленных исследований показывают, что большинство материнских инфекций не оказывают прямого действия на плод, так как не все возбудители способны проникать в плод через плаценту.

Таким образом, наличие персистирующих очагов инфекции в организме матери является одним из факторов риска развития ВУИ плода. Возбудитель трансплацентарным путем проникает через пупочную вену в организм плода и вызывает его повреждение и гибель.

Интраамниотическая инфекция, также известная как хориоамнионит, приводит к инфицированию амниотической жидкости, плаценты, плода и плодных оболочек. В развитии таких инфекций часто могут участвовать множество патогенных микроорганизмов. В типичных случаях они являются результатом восходящей инфекции цервикальной или вагинальной микрофлоры и часто возникают как при срочных, так и при преждевременных родах.

Интраамниотические инфекции могут быть связаны с острой заболеваемостью в период новорожденности (неонатальной пневмонией, менингитом и сепсисом). Они могут приводить к осложнениям как у ребенка (например, к бронхолегочной дисплазии и детскому церебральному параличу), так и у матери (к послеродовым кровотечениям, эндометриту и сепсису).

Врожденные инфекции – это инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного, которые возникают при заражении от матери (антенатально и интранатально) – через плаценту, околоплодные воды и при прохождении родовых путей.

Аntenатальное инфицирование происходит:

- трансвариальным путем;
- трансплацентарным путем (при повреждении плаценты и формировании хронической фетоплацентарной недостаточности);
- через инфицирование околоплодных вод:
- восходящим путем (при локализации патологического процесса во влагалище или шейке матки);
- нисходящим путем (при проникновении возбудителя из брюшной полости через маточные трубы);
- контактным путем (при воспалительном процессе в матке и плаценте).

Интранатальное инфицирование происходит контактным и аспирационным путем.

В настоящее время выделена группа возбудителей, которые проникают через внутриплацентарный барьер, что приводит к появлению у плода стойких структурных дефектов в разных системах органов. Возбудители в этой группе самые разнообразные – это и бактерии, и вирусы, и грибы, и паразиты.

Наиболее частые и опасные возбудители, которые вызывают серьезные поражения нервной системы, приводят к развитию **TORCH-синдрома**. Название составлено из первых букв возбудителей:

– Т-токсоплазма – токсоплазмоз;

– О (*others*) – другие инфекции, среди которых выделяют абсолютные и вероятные:

а) абсолютные: сифилис, туберкулез, хламидиоз, энтеровирусные инфекции, гонорея, листериоз, микоплазмоз, стрептококковая инфекция;

б) вероятные: корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп А, лимфоцитарный хориоменингит, папилломавирусная инфекция;

R – краснуха;

C – цитомегаловирусная инфекция;

H (5) – герпетическая инфекция, гепатиты А и В, ВИЧ-инфекция, парвовирусная инфекция.

В настоящее время в эту группу добавлен сифилис, в связи с чем название изменилось на STORCH, где S – сифилис.

Внутриутробные инфекции могут быть первичными и вторичными:

– первичные – организм матери был инфицирован возбудителем, вызывающим внутриутробную патологию, впервые во время беременности;

– вторичные – происходит активация возбудителя, находящегося до этого в организме в латентном состоянии, или в результате повторного инфицирования.

Факторы риска развития внутриутробной инфекции:

– наличие хронических очагов инфекции у матери (бронхит, пневмония, холецистит, кариозные зубы, гайморит, арахноидит, тонзиллит);

– инфекции половой системы у матери (эндоцервицит, кольпит, сальпингит, сальпингоофорит);

– отягощенный акушерский анамнез матери (выкидыши, мертворождение, невыношенная беременность);

– инфекции матери во время беременности;

– аномалии течения беременности (невынашиваемость, многоводие, преждевременный разрыв околоплодной оболочки, отслойка плаценты).

Новорожденному инфекции могут передаваться *in utero* (врожденные инфекции), во время родов (интранатальная инфекция) или в неонатальный период (послеродовая инфекция).

Течение внутриутробного инфицирования плода, длительность и тяжесть поражения, локализация и генерализация процесса и в конечном итоге ее исход определяются рядом факторов: видом возбудителя; тропизмом к тканям плаценты и плода; состоянием неспецифической и специфической резистентности организма матери; сроком беременности, в который произошло инфицирование; состоянием здоровья беременной; инфицированием репродуктивной системы матери; другими инфекционными состояниями роженицы.

Наиболее частые возбудители при внутриутробном инфицировании:

Бактерии: *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium hominis*, *Ureaplasma urealytica*, *Camphylobacter fetus*, *Borrelia burgdorferi*.

Вирусы: герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирус краснухи, пневмовирусы, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, ретровирусы, ортомиксовирусы, папилломавирусы, энтеровирусы, вирусы гепатита, вирусы Коксаки А и В.

Грибы: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*, редко *Coccidioides immitis*.

Паразиты: *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma cruzi*, редко – *Plasmodium spp.*

Все инфекционные агенты, проникающие через плаценту, могут приводить к гибели эмбриона, нарушению развития плода, вызывать преждевременные роды.

Развитие этой или иной внутриутробной инфекции зависит от периода, в который произошло инфицирование.

В антенатальный период наиболее опасны для плода, так как вызывают тяжелые поражения нервной системы:

– бактерии – *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Camphylobacter fetus*, *Borrelia burgdorferi*;

– вирусы – цитомегаловирус, парвовирус, вирусы гепатита В и С, вирус краснухи; реже – вирус опоясывающего лишая;

– грибы – *Candida albicans*;

– паразиты – *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*.

В интранатальный период:

- вирусы – цитомегаловирус, герпес вирус-2, вирусы гепатитов В и С;
- грибы – *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*;
- паразиты – *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*.

Этиопатогенез внутриутробного инфицирования зависит от ряда факторов. В ходе инфицирования плода на него воздействуют возбудители и токсические продукты, которые образуются при нарушении метаболизма у матери и выделяются при распаде микроорганизмов.

При обнаружении инфекции у матери поражение плода может быть обусловлено прямым воздействием микроорганизмов или их токсинов либо опосредованным – в результате нарушения функции плаценты:

– если инфицирование произошло на ранних этапах гестации, когда у плода только начинают формироваться органы, то это вызывает его гибель или тератогенный эффект.

– если возбудитель не удален и продолжает размножаться в тканях растущего организма, то дефекты могут проявляться через несколько лет после рождения.

Возникающий при инфицировании плаценты плацентит приводит к нарушению кровоснабжения, тканевой гипоксии плода и вызывает задержку его роста и развития, что часто заканчивается гибелью плода, выкидышами или преждевременными родами.

Тяжесть внутриутробного инфицирования плода определяется стадией внутриутробного развития:

I. Внутриутробное инфицирование в первые два месяца развития эмбриона приводит к нарушению процесса закладки и дифференцировки органов и формированию врожденных пороков развития – эмбриопатий (поражения зародыша в эмбриональный период от 2 до 12 недель беременности). Если инфицирование произошло в первые 10–14 дней после оплодотворения, то это приводит к бластопатиям – это распад ядра, гибель отдельных бластомеров на ранней стадии развития зародыша. Бластопатии являются причинами внематочной беременности, предлежания плаценты, возникновения хромосомных болезней – мозаицизма, прерывания беременности.

II. Инфицирование в фетальный период приводит к формированию фетопатий.

Этиопатогенез. Инфекционные фетопатии могут быть связаны с воздействием вирусов, бактерий и других возбудителей. В плаценте при этом часто возникает воспаление. Инфицирование плода осуществ-

вляется чаще всего гематогенным путем. Возбудитель через плаценту по пупочной вене попадает в организм плода. При переходе воспалительного процесса с плаценты на плодные оболочки возможно инфицирование околоплодных вод с последующим заглатыванием или аспирацией плодом возбудителя. Реже инфицирование осуществляется восходящим путем через влагалище в канал шейки матки или нисходящим путем через трубы, если у матери в брюшной полости имеется очаг воспаления.

При хронических и латентных инфекциях у матери содержание иммуноглобулинов и титр соответствующих иммунных антител бывают недостаточными как для завершения процесса у самой матери, так и для предотвращения заболевания плода. Такие соотношения наблюдаются, например, при токсоплазмозе и хронических вирусных гепатитах.

Ранний фетальный период. Возбудитель действует на плод гематогенно через плаценту. К ранним инфекционным фенопатиям относят: листериоз, цитомегалию, токсоплазмоз, вирусные гепатиты, лептоспироз. Влияние возбудителей вызывает нарушение кровообращения, дистрофические процессы, генерализацию процесса, гидронефроз, гидроцефалию.

Поздний фетальный период. При поздних фенопатиях к тем же возбудителям добавляются хламидии и микоплазмы. Возбудители, вызывающие поздние фенопатии, действуют на плод через плаценту. Возбудители вызывают формирование пороков развития ЦНС и других органов плода, внутриутробную задержку роста, преждевременные роды.

Течение внутриутробного инфицирования в системе «мать – плод» зависит от ряда причин: непосредственного взаимодействия возбудителя и плода; периода, в который произошло инфицирование; отсутствия нормальной микрофлоры у плода в момент инфицирования; анамнеза беременной; сопутствующих заболеваний беременной; особенностей возбудителя; длительности периода течения инфекции; целостности маточно-плацентарного барьера.

В этиопатогенезе ВУИ выделяют несколько путей инфицирования плода:

1. **Восходящий** – возбудитель проникает из родовых путей через инфицированные влагалище и шейку матки внутрь плодового пузыря.

Заражение плода происходит через околоплодные воды. Микроорганизмы, проникают в околоплодные воды и начинают активно

выделять фосфолипазу, которая проходит ряд метаболических процессов и вызывает выделение из клеток амниона арахидоновой кислоты.

Пройдя ряд превращений, арахидоновая кислота трансформируется в простагландины: E_2 – вызывает раскрытие шейки матки и F_{2a} – индуцирует сокращение матки. Такое течение патогенеза характерно для последнего триместра беременности при преждевременном разрыве плодовых оболочек и инфицировании околоплодных вод.

2. Нисходящий – возбудитель проникает в плод через маточные трубы. Такой характер инфицирования типичен для женщин с очаговым воспалением в яичниках или маточных трубах. Возбудитель из хронических очагов воспаления проникает в плод.

3. Гематогенный (трансплацентарный) – возбудитель проникает в организм из инфекционных очагов, которые находятся у матери экстрагенитально. При реализации этого пути инфицирование имеет характерную локализацию воспалительных изменений послеродовых органов и органов плода.

4. Смешанный – возможны два или более путей инфицирования.

Главными патогенетическими звеньями в механизме заражения плода микроорганизмами являются размножение и накопление возбудителя в околоплодных водах. Внутриутробное инфицирование всегда сопровождается поражением плаценты, что приводит к формированию фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, внутриутробной задержке развития и невынашиваемости. Следствием развития фетоплацентарной недостаточности может быть выкидыш, мертворождение и асфиксия при рождении.

Путь распространения инфекции влияет на локализацию патологического процесса: трансплацентарный – поражение головного мозга, глаз, печени; инфицирование околоплодных вод – поражение органов дыхания, органов желудочно-кишечного тракта, кожного покрова.

Таким образом, знание путей инфицирования плода позволяет предположить локализацию у него патологического процесса.

Изучение путей передачи возбудителя плоду является определяющим условием для проведения диагностики инфекций во время беременности и в разработке программ для предотвращения передачи возбудителя от матери ребенку.

5.2. Пренатальная диагностика

Одним из наиболее важных условий предупреждения и лечения перинатальных инфекций является ранняя (дородовая) диагностика инфицированности матери и плода. Существующие трудности пренатальной диагностики связаны в первую очередь с необходимостью инвазивных вмешательств при заборе материала у плода.

Диагностика внутрибольничного инфицирования проходит в несколько этапов:

1. Анамнестический – основан на анализе данных анамнеза беременных:

- наличие очага инфекции у матери;
- степень микробной колонизации влагалища;
- наличие инфекционных заболеваний во время беременности.

2. Клинический – оценивается выраженность инфекционного процесса у матери.

3. Инструментального обследования.

4. Лабораторного подтверждения внутрибольничного инфицирования: прямые методы диагностики; косвенные методы диагностики.

5. Этап подтверждения внутрибольничного инфицирования в неонатальный период.

Пренатальная диагностика – включает две группы методов:

А. Прямые:

- неинвазивные (ультразвуковое исследование, электрокардиография, рентгенография);
- инвазивные: хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия, биопсия тканей плода (печени, селезенки, кожи, мышц).

Б. Непрямые (обследование беременной): акушерские и гинекологические; медико-генетические; микробиологические; биохимические.

Комплекс неинвазивных методов пренатальной диагностики позволяет определить группу пациенток, которым показана инвазивная диагностика (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, плацентоцентез). Преимплантационная диагностика используется при экстракорпо-

ральном оплодотворении в случае высокого риска рождения ребенка с патологией. При этом методе исследуют эмбриональные биоптаты, которые получены на стадии 6–10 бластомеров.

5.3. Методы забора материала для микробиологической диагностики у плода

Хорионбиопсия – это инвазивная процедура, которая заключается в получении ворсин хориона для исследования (биопсия ворсин хориона, аспирация ворсин хориона). Проводится в 8–12 недель беременности.

Амниоцентез – это инвазивная процедура, которая заключается в пункции амниотической полости с целью получения амниотической жидкости. Оптимальный срок проведения амниоцентеза – 17–20 недель беременности под контролем ультразвукового исследования.

Кордоцентез – инвазивная процедура, при которой производится пункция сосудов пуповины для получения крови плода. Оптимальный срок для проведения кордоцентеза – 22–24 недели беременности.

Уроцентез – это инвазивная процедура аспирации мочи, которую забирают из мочевого пузыря плода. Проводят под контролем ультразвукового исследования. Чаще всего проводят при подозрении на цитомегаловирусную инфекцию.

Плацентоцентез – инвазивная процедура получения клеток плаценты (пункция плаценты). Проводят под контролем ультразвукового исследования, начиная с 14-й недели беременности.

5.4. Микробиология внутриутробных бактериальных инфекций

5.4.1. Микробиология внутриутробного сифилиса

Передача возбудителя плоду происходит трансплацентарным путем матери в острый или латентный период болезни.

Treponema pallidum проникает в плод через пупочную вену в виде эмбола или с током крови матери через повреждения в плаценте, или через лимфатические щели пупочных сосудов.

Особенности проявления сифилиса у беременных и плода. Возбудитель не способен инфицировать плод до 4-го месяца беременности, так как плод является недостаточно зрелым. Если мать инфицирована только первый год, то риск передачи инфекции плоду составляет 80–90%. После второго года болезни матери вероятность инфицирования плода уменьшается.

Проникнув в плод, бледные трепонемы способны накапливаться в его органах: печени, селезенке, надпочечных железах – и нарушать их развитие и функции. Если заражение произошло в I триместре беременности, то беременность чаще заканчивается внутриутробной гибелью плода и преждевременными родами мертвым плодом. Если заражение происходит после пятого месяца, то плод рождается жизнеспособным, с проявлением врожденного сифилиса.

Критерии риска возникновения врожденной инфекции плода зависят от степени выраженности сифилоэмии у матери. Если лечения первичного или вторичного сифилиса нет, то 50% новорожденных рождаются мертвыми, недоношенными и часто умирают в период новорожденности.

Микробиологическая диагностика.

Скрининг сифилиса у матери.

Целью скрининга является:

- предотвращение развития врожденного сифилиса в результате лечения сероположительной беременности;
- обследование детей с подозрением на врожденный сифилис в первые месяцы жизни;
- обследование всех женщин на сифилис сразу же после подтверждения состояния беременности;
- проведение повторного скрининга в первом триместре беременности.

Скрининг сифилиса у плода. Обнаружение антител в крови плода не является доказательством наличия у него инфекции, т.к. антитрепонемные IgM (иммуноглобулины) матери, способны пассивно проходить через плаценту.

Материалом для исследования на наличие бледной трепонемы являются соскоб с эрозивных и язвенных шанкров, эрозивных мокнущих папул, эрозий с кожи и слизистой оболочки, серозного отделяемого с поверхности эрозивных или язвенных дефектов или мацерированной папулы; отделяемое с поверхности сифилидов; биопсийный материал,

пунктат регионарных лимфатических узлов (в случае сильной эпителизации эрозивных поверхностей); вагинальные и цервикальные экссудаты; спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость.

Необходимо помнить, что чаще всего обнаружить возбудителя можно в тканевой жидкости, которая не должна содержать остатки тканей, эритроциты или микроорганизмы. При лабораторной диагностике врожденного сифилиса проводят забор (строго) венозной крови у новорожденного и матери.

При заборе материала недопустимо проводить грубое выскабливание места забора. Получить чистый серозный экссудат необходимо при легком надавливании на ткань. Полученный материал следует сразу же подвергнуть микроскопии.

5.4.2. Микробиология внутриутробной гонококковой инфекции

Передача возбудителя плоду происходит от инфицированной матери:

– восходящим путем – из нижних отделов мочеполовых органов через инфицированную амниотическую жидкость в конце третьего триместра беременности;

– контаминационным путем – при прохождении через родовые пути матери.

Заражение происходит:

– чаще в конце третьего триместра беременности, и возбудителя можно обнаружить в амниотической жидкости;

– во время родов, когда происходит контакт с гонококками, находящимися на реснитчатом эпителии шейки матки.

Гонорея у новорожденных:

– гонобленнорея – гонококки попадают в конъюнктиву глаз при прохождении через родовые пути больной матери;

– гонорейные вульвовагиниты у девочек возникают при прохождении через родовые пути больной матери;

– чаще всего гонококк поражает конъюнктиву и верхние дыхательные пути;

– гонококк вызывает абсцесс волосяной части головы и диссеминированную гонококковую инфекцию, приводящую к развитию сепсиса, артрита, менингита, пневмонии; поражение мочеполовой системы;

– гонококковое поражение глотки и прямой кишки у детей чаще протекает бессимптомно.

Микробиологическая диагностика.

Показания к обследованию на гонококковую инфекцию у беременных:

- окрашивание мазков с шейки матки;
- посев экссудата на селективные среды.

У новорожденных:

- окрашивание мазков с конъюнктив;
- посев экссудата на селективные среды;
- у девочек-новорожденных – мазки из влагалища на окрашивание и посев.

Целью скрининга и лечения материнской гонококковой инфекции является снижение частоты всех осложнений у матери.

Скрининг гонококковой инфекции у плода и новорожденного не проводят.

5.4.3. Микробиология внутриутробного уrogenитального хламидиоза

Основные пути инфицирования плода:

I. Восходящий путь – плод заражается восходящим путем из нижних отделов мочеполовых органов и при заглатывании инфицированных околоплодных вод. В этом случае у плода инфицируются легкие, пищеварительный тракт.

II. Контаминационный – во время прохождения по родовым путям инфицированной матери.

Особенности патогенеза хламидийной инфекции у беременных и плода. В случае хламидиоза у беременной нарушается защитная функция цервикальной слизи, что приводит к распространению инфекционного процесса на эндометрий и плодное яйцо и инфицированию амниотической жидкости. Хламидийная инфекция является фактором, предрасполагающим к развитию трубной беременности, преждевременных родов и перинатальной смертности. Беременные с хламидиозом составляют группу риска в отношении развития послеродовых инфекционных осложнений. По данным

Всемирной организации здравоохранения, 30–35% детей, родившихся от матерей с хламидийной инфекцией, страдают конъюнктивитом, 11–20% – пневмонией, 60% имеют признаки генерализованной инфекции.

Чаще всего хламидийная инфекция у беременных проявляется цервицитом. Осложнениями беременности на фоне хламидиоза являются самопроизвольные аборты, преждевременные роды.

Микробиологическая диагностика. Протокол микробиологического исследования материала от больного при подозрении на урогенитальный хламидиоз. Протокол ведения таких больных предусматривает комплекс методов для выявления и идентификации возбудителя.

Прямые методы:

– микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Романовскому – Гимзе, Май-Грюнвальду;

– микробиологический – выделение чистой культуры и ее идентификация;

– иммунофлюоресценция – выявление антигенов возбудителя: прямая (ПИФ) и непрямая (РНИФ)– реакции флюоресценции;

– обнаружение бактериальных антигенов методом иммуноферментного анализа (ИФА);

– молекулярно-генетические методы: ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция (ПЦР), ЛЦР.

Непрямые методы:

– определение антител методом ИФА;

– реакция микроиммунофлюоресценции;

– иммунохроматографические методы.

Клинический исследуемый материал при подозрении на урогенитальный хламидиоз:

– соскоб эпителия цервикального канала шейки матки, уретры или прямой кишки;

– у девочек препубертатного возраста –отделяемое влагалищ;

– у женщин – 10–15 мл первой порции мочи;

– отделяемое носоглотки;

– биопсийный материал, полученный при лапароскопии;

– для серодиагностики – сыворотка крови, взятая натощак.

5.4.4. Микробиология внутриутробного микоплазмоза. Особенности патогенеза микоплазменной инфекции у беременных, плода и новорожденного

Наибольшую опасность микоплазменная и уреаплазменная инфекции представляют при беременности. Во время этого физиологического состояния высеваемость микоплазм увеличивается в 1,5–2 раза. У инфицированных микоплазмами и уреаплазмами женщин беременность протекает с осложнениями частым преждевременным излитием околоплодных вод.

Инфицирование плода во время беременности происходит несколькими путями:

- трансплацентарным;
- восходящим – из нижних отделов мочеполовых органов с инфицированием околоплодных вод;
- диссеминации из околоплодных вод в легкие, менингеальную оболочку мозга и кровеносную систему плода;
- при контакте во время родов с колонизированными родовыми путями с последующим инфицированием кожи, слизистых и дыхательных путей.

Частота внутриутробного инфицирования при микоплазмозе – до 20%, при уреаплазмозе до – 45%. Микоплазмы способны оказывать тератогенное влияние на плод, вызывая необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток.

Внешне микоплазмоз при беременности может проявиться симптомами воспаления мочеполовой системы: усилением выделений из влагалища, режями, жжением при мочеиспускании, тянущими болями внизу живота.

5.4.5. Микробиология внутриутробных вирусных инфекций

5.4.5.1. Микробиология внутриутробной герпесвирусной инфекции *Herpes virus zoster* – ветряная оспа

Особенности ветряной оспы у беременных, плода и новорожденного. Материнские IgG-антитела защищают плод от вирусемии и заражения. Однако если с момента высыпаний у матери до родов проходит

менее пяти дней, то плод не получает пассивной защиты и новорожденный может заболеть ветряной оспой.

Опоясывающий лишай – острая инфекция, протекающая циклами, которая возникает в результате активации *Herpes virus zoster* (вирус герпеса, типа 3), находящегося в латентном состоянии. Опоясывающий лишай – это вторичная эндогенная инфекция, возникающая после перенесенной ветряной оспы.

Особенности патогенеза герпетической инфекции у беременных, плода, новорожденного. Инфицирование плода происходит *in utero* (внутриутробно) – трансплацентарным и восходящим путями, интранатально (во время родов – контаминационным путем), постнатально (в неонатальный период – контактным или воздушным путями). Чрезвычайно опасным является инфицирование беременных, особенно в первом триместре, что связано с тератогенным действием вируса. Генитальная герпесвирусная инфекция у беременной при сроке беременности до 20 недель часто заканчивается выкидышем и является основанием для аборта. Развитие активной герпетической инфекции у матери после 32 недель беременности в 40–50% случаев приводит к инфицированию плода и новорожденного. Наибольшую опасность для плода представляет первичная герпетическая инфекция, приводящая к неонатальному герпесу в 30–50% случаев. Осложнениями первичного инфицирования или рецидивов во время беременности являются поражения плаценты, оболочек, плода, вследствие чего возникают самопроизвольные выкидыши, мертворождения, проявление локальных или генерализированных поражений органов эмбриона и плода, которые потом проявляются в постнатальный период.

При наличии генитальной герпесной инфекции у беременных отмечаются изменения в последе. Опасность для плода прежде всего связана с тем, что ткани хориона, эмбриона и плода – это благоприятная среда для размножения вирусов. Трансплацентарная передача вируса плоду во время беременности зависит от присутствия у матери характерных высыпаний в области половых органов. При первичном инфицировании вероятность заражения плода составляет 35–50%, при рецидиве генитального герпеса – 5%.

Женщины с герпетической инфекцией – группа высокого риска развития осложнений течения беременности и плацентарной недостаточности.

Микробиологическая диагностика герпесвирусной инфекции. Материалом для исследования являются: содержимое герпетических везикул и пузырьков, соскобы роговой оболочки (офтальмогерпес), кровь, ликвор, смывы с носоглотки, моча, околоплодные воды, отделяемое с эрозивно-язвенной поверхности слизистых оболочек и кожи; посмертно – мозговая ткань.

При бессимптомных формах – соскоб эпителия уретры и цервикального канала.

Забор материала проводят в период выделения вируса: при первичном инфицировании оно продолжается 12 дней; при рецидивах – не более 5 дней.

Пренатальная диагностика герпесвирусной инфекции:

- кордоцентез (забор крови у плода) с целью определения противогерпетических антител в крови плода;
- исследование амниотической жидкости;
- ПЦР-диагностика – выделение ДНК вирусов из околоплодных вод и тканей плода;
- серологическая диагностика при врожденных формах инфекции.

5.4.5.2. Микробиология внутриутробной цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) у беременных является одной из широко распространенных.

Инфицирование новорожденного чаще всего происходит:

- во время родов или сразу же после рождения от матери или обслуживающего персонала, если они являются носителями вируса;
- в отличие от врожденной формы ЦМВ, приобретенная редко носит генерализованный характер.

При трансплацентарной передаче механизмом повреждающего действия вируса является нарушение плацентарной циркуляции, что приводит к возникновению плацентарной недостаточности, гипоксии, задержке внутриутробного развития плода и невынашиваемости. При парентеральном заражении ЦМВ сразу же оказывается в крови. Далее с током крови ЦМВ попадает в матку, достигает околоплодных оболочек, адсорбируется на них и инфицирует амниотическую жидкость.

При обострении инфекции, которая возникает у беременных, частота заражения плода увеличивается до 8–10%. Особенно опасным для плода является инфицирование матери в первом триместре беременности.

Инфицирование околоплодных вод может происходить:

- восходящим путем через родовый канал при повреждении слизистых оболочек;
- нисходящим путем;
- из брюшной полости через маточные трубы;
- контаминационным путем – через кожные покровы и конъюнктиву при прохождении через родовые пути матери.

Если заражение произошло в первом триместре беременности, то это приводит к поражению плаценты. Цитомегаловирусная инфекция оказывает прямое цитопатическое воздействие, вызывая повреждения эндотелия плацентарных сосудов, мозговой ткани плода и других его органов. Развивающийся плацентит вызывает закупорку сосудов, которая сопровождается ишемией, задержкой роста и гибелью плода. Наиболее частыми поражениями являются поражения ЦНС, при которых возникает менингоэнцефалит, поражение центров слухового нерва. Характерным является поражение околоушных и подчелюстных желез – ЦМВ-сиалоаденит.

Клинически различают врожденную и приобретенную ЦМВ-инфекцию. Острая ЦМВ-инфекция возможна на ранних стадиях беременности, что ведет к гибели плода или возникновению тератогенного эффекта. Протекает в тяжелой форме с генерализацией процесса. В более поздние сроки беременности развивается острая врожденная инфекция с поражением различных органов и систем. Характерна триада поражений: желтуха, гепатоспленомегалия и геморрагическая пурпура.

Приобретенная ЦМВ-инфекция часто не имеет четкой клинической симптоматики. При генерализации (редко) в процесс вовлекаются ЦНС, легкие, печень, почки и мочеполовая система.

Скрининг ЦМВИ:

- антенатальный скрининг нецелесообразен, так как инфекция у матери протекает бессимптомно;
- неонатальный скрининг проводят для выявления детей с риском неврологической патологии.

Микробиологическая диагностика ЦМВ-инфекции:

1. Материалом для выделения вируса являются амниотическая жидкость, глоточный мазок, моча, эмбриональные биоптаты;

2. Методы исследования:

- вирусоскопическое исследование;
- вирусологический метод: вирусы выделяют путем заражения фибробластов эмбрионов человека, культуры клеток НЕР1, НЕР2;
- серологическая диагностика – реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция связывания комплемента (РСК), ИФА, радиоиммунный анализ (РИА);
- иммуноиндикация – ИФА;
- молекулярно-генетический метод – ПЦР.

5.4.6. Микробиология внутриутробной парвовирусной инфекции

Особенности патогенеза парвовирусной инфекции у беременных. Путь передачи вируса от матери плоду – трансплацентарный, частота такой передачи составляет 25–30%. Вирус В19 инфицирует эритробласты костного мозга, печени и селезенки. В первом триместре беременности выражено цитопатическое действие на плод, которое особенно четко проявляется анемией плода и гипоксемией. В связи с гипоксемией наблюдается прямое повреждение капилляров, повышение их проницаемости, что усиливает процессы накопления жидкости в серозных полостях плода. Тяжело парвовирусная инфекция протекает во втором триместре беременности: регистрируются анемия, сердечная недостаточность и гибель плода. Осложнения после перенесенной инфекции во время родов наблюдаются крайне редко.

В табл. 5 отражена зависимость исхода заражения парвовирусами В19 от сроков беременности.

Таблица 5

Зависимость исхода заражения парвовирусами В19 от стадии беременности

Стадия беременности	Исход
Первый триместр	Риск гибели плода около 10%
Второй триместр	1. Водянка плода. 2. Снижение уровня гемоглобина плода. 3. Риск выкидыша до 13%
Третий триместр	Риск инфекции небольшой

Обнаружение парвовирусной В19 инфекции у матери не является основанием для прерывания беременности, так как вирус не вызывает тератогенного действия.

Микробиологическая диагностика:

а) материалом для исследования служат: пуповинная кровь, мазки из глотки, плацента, костный мозг, асцитическая жидкость, околоплодная жидкость;

б) методы исследования:

- вирусологическое исследование; культивирование вируса проводят на культурах лейкоцитов крови человека;
- электронная микроскопия;
- иммуномодикация вируса (реакция иммунофлюоресценции) (РИФ);
- серологическая диагностика – определение антител в сыворотке больного в РСК, реакции нейтрализации (РН), методом флуоресцирующих антител (МФА), РИА, ИФА;
- молекулярно-генетическое исследование (дот-блоттинг), ПЦР для выявления ДНК вируса.

5.4.7. Микробиология внутриутробной генитальной папилломавирусной инфекции

Особенности этиопатогенеза папилломавирусной инфекции у беременных. Передача папилломавируса от матери плоду встречается редко. Клиническая картина перинатальной инфекции после родов у ребенка развивается в течение двух лет. Во время беременности выраженность заболевания увеличивается, одновременно поражаются несколько участков половых органов сразу: шейка матки, влагалище, вульва. При выявлении папилломавирусов типов высокого онкогенного риска у беременных беременность не прерывается.

Проявление врожденной папилломавирусной инфекции в неонатальный период явление редкое, чаще всего связано с проявлением папилломатоза гортани (ларингеальный папилломатоз). Новорожденные с такой патологией рождаются от матерей с большим количеством генитальных бородавок.

Аногенитальные повреждения, появившиеся в первый год жизни, считаются приобретенными перинатально.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования при подозрении на папилломавирусную инфекцию:

- при бессимптомных формах для исследования берут соскоб эпителия уретры и цервикального канала;
- при локализации бородавок на шейке матки проводят кольпоскопию, а при локализации в области наружного отверстия мочеиспускательного канала – уретроскопию;

2) методы исследования – микробиологическая диагностика папилломавирусной инфекции проводится только молекулярно-генетическими методами, так как вирус не размножается в культуре ткани (ПЦР, ПЦР в реальном времени).

Протокол микробиологического исследования материала больных при подозрении на урогенитальную папилломавирусную инфекцию.

Для выявления вируса используют исключительно молекулярно-генетические методы исследования ПЦР, ПЦР real-time, ПЦР с использованием гибридной ловушки с типированием онкогенных и неонкогенных типов.

5.4.8. Микробиология внутриутробной краснухи

Особенности этиопатогенеза краснухи у беременных. Если краснуха развивается у беременных, то вирус преодолевает плацентарный барьер и оказывает тератогенное действие. Чаще всего развивается триада поражений: поражение органов зрения, порок сердца и поражение органов слуха.

Частота инфицирования плода находится в зависимости от срока беременности:

- при беременности до 8 недель в 54% случаев возбудитель передается плоду внутриутробно;
- беременности 9–12 недель в 34% случаев возбудитель передается плоду внутриутробно;
- беременности 13–24 недели (не более) в 12% случаев возбудитель передается плоду внутриутробно.

Возбудитель передается от матери к плоду трансплацентарно. Вирус обладает способностью инфицировать эпителий хориона и капилляр-

ный эндотелий кровеносных сосудов плаценты. Вирус гематогенно распространяется по кровотоку плода, оседает в различных органах, где и размножается. Процесс персистенции вируса до родов в ткани плаценты встречается редко.

Прогноз исхода беременности у инфицированных вирусом краснухи:

– при инфицировании беременной вирусом краснухи в течение первых 12 недель беременности, вирус проникает через плаценту и вызывает генерализованную инфекцию плода и обуславливает врожденные уродства в 75% случаев;

– если беременная переболела краснухой в первые восемь недель беременности, то часто подвержена риску аборта;

– если инфицирование *in utero* произошло в период между 13-й и 16-й неделями беременности, то частота возникновения неонатальной патологии составляет 17–20%;

– если внутриутробное инфицирование произошло после 4-го месяца беременности, то частота возникновения неонатальной патологии низкая.

Материалом для микробиологической диагностики служат носоглоточное отделяемое, кровь. При подозрении на врожденную краснуху проводят исследование мочи, фекалий, секционного материала.

Пренатальная диагностика. Осуществляют при исследовании плода на инфицированность. При постановке пренатального диагноза врожденной инфекции проводят:

– хорионбиопсию – обнаружение вируса и его антигенов или нуклеиновых кислот в биоптатах;

– исследование амниотической жидкости с целью обнаружения вируса, вирусных антигенов или нуклеиновых кислот;

– кордоцентез (забор крови плода) – обнаружение специфических IgM.

Постнатальная диагностика. Производится для постановки диагноза врожденной инфекции и включает:

– индикацию вируса краснухи в материале из ротоглотки, в моче, сыворотке крови;

– исследование крови новорожденного на определение специфического для краснухи IgM.

5.4.9. Микробиология внутриутробной ВИЧ-инфекции

Этиопатогенез ВИЧ-инфекции у беременных. Заражение плода происходит пренатально в матке, во время прохождения плода через родовые пути, и постнатально. В большем проценте случаев передача возбудителя происходит при выраженной вирусемии (вирусемии) у матери или непосредственно перед родами, или во время прохождения плода по родовым путям. Основные факторы, которые увеличивают частоту передачи ВИЧ от матери к ребенку:

- вирусемия у матери;
- внутривенное употребление наркотических препаратов;
- воспалительные заболевания половых органов (воспалительный процесс способствует увеличению количества ВИЧ в вагинальном секрете);
- патология плаценты;
- преждевременные роды;
- длительность безводного периода более 4 часов;
- инвазивные вмешательства во время беременности (инвазивные методы терапии, диагностики, забора исследуемого материала у плода).

Беременность является провоцирующим фактором для прогрессирования ВИЧ-инфекции. Изучение особенности течения беременности у ВИЧ-инфицированных позволило выявлять следующее:

- увеличивается частота преждевременных родов;
- рождения недоношенных детей;
- разрыв плодных оболочек и излитие околоплодных вод происходит несвоевременно;
- возникает синдром задержки внутриутробного развития плода;
- у ВИЧ-инфицированных беременных после родов высок риск возникновения пневмоцистной пневмонии.

Материалом для микробиологической диагностики является сыворотка крови больных.

Методы исследования:

1. Лабораторную диагностику методом ИФА проводят в два этапа:

- 1-й этап: выявляются суммарные антитела; пробы с положительным результатом исследуют на втором этапе;

– 2-й этап: определяют антитела к белкам вируса (gp41, gp120, gp160, p24, p55, p17).

2. Использование молекулярно-генетического метода, с помощью которого можно обнаружить фрагменты РНК вируса. Результаты этого метода дают возможность провести раннюю диагностику и обнаружить НК в первые дни болезни.

5.4.10. Микробиология внутриутробного гриппа

Особенности этиопатогенеза гриппозной инфекции у беременных, плода и новорожденного.

Установлено влияние вируса гриппа на плод:

1. Повреждающее действие вируса гриппа объясняется его высокой токсичностью и преимущественной локализацией в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

2. Вирус обладает способностью проникать через плаценту, а затем в систему кровообращения плода:

– если инфицирование произошло в первом триместре беременности, то возникают пороки развития плода, его внутриутробная гибель;

– если инфицирование произошло во втором и третьем триместрах беременности, то наблюдаются нарушения развития плода: гипоксия, снижение показателей иммунной системы, патология дыхательной системы и даже прерывание беременности; в этом случае у плода поражается преимущественно легочная ткань с развитием геморрагической пневмонии.

3. Влияние вируса гриппа на процесс родов: увеличение объема кровопотерь во время родов; слабость родовой деятельности; гипертонус мышц матки.

Вирус гриппа может длительное время сохраняться в ткани плаценты даже после исчезновения клинических проявлений болезни.

Беременные женщины, болеющие гриппом, обнаруживают признаки типичного острого респираторного заболевания, болезнь стремительно прогрессирует и часто осложняется вторичными бактериальными инфекциями, включая пневмонию. Грипп у беременной женщины может вызывать дистресс-синдром плода.

У беременных женщин гриппозная инфекция резко снижает резистентность организма, нарушает функции эндокринной и иммунной систем, что повышает риск заболевания другими ОРВИ во время беременности и обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности пиелонефритом, эндометритом, маститом.

Грипп не является показанием к прерыванию беременности.

Материалом для выделения вируса гриппа являются смывы и мазки из зева, смывы из полости носа, ротоглотки, секционный материал (ткань легкого, соскоб со слизистой оболочки трахеи), кровь, ликвор, назофарингеальные секреты. Забор материала необходимо проводить в ранние сроки болезни (1–2-й дни болезни), через 2–3 недели применяется метод парных сывороток.

Лабораторная диагностика в перинатальный период подразумевает проведение амниоцентеза и забор околоплодных вод под контролем ультразвукового исследования.

5.5. Микробиология внутриутробных микозов. Микробиология внутриутробного кандидозного вульвовагинита

Особенности этиопатогенеза кандидозного вульвовагинита у беременных и кандидоза плода. Основной путь инфицирования плода – интранатальный, при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Врожденный кандидоз передается трансплацентарным и восходящим путями. Инфицирование плода грибами рода *Candida* связано с наличием кандидозного вульвовагинита у матери и происходит чаще всего в третьем триместре беременности. У беременной женщины во влагалище создаются благоприятные условия для существования грибов. В послеродовой период грибы у инфицированной матери практически исчезают.

Материалами для микробиологической диагностики являются амниотическая жидкость, биоптаты тканей плода.

Пренатальная диагностика включает две группы методов:

1. Прямые:

– неинвазивные (УЗИ, электрокардиография, рентгенография);

– инвазивные: хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия, биопсия тканей плода (печени, селезенки, кожи, мышц).

2. Непрямые (обследование беременной):

- акушерские и гинекологические;
- медико-генетические;
- микробиологические;
- биохимические.

5.6. Микробиология внутриутробного токсоплазмоза

Этиопатогенез токсоплазмоза у беременных. Риск возникновения врожденного токсоплазмоза связан с паразитемией у матери. Врожденный токсоплазмоз возникает при раннем внутриутробном заражении и может закончиться гибелью плода еще до рождения вследствие поражения ЦНС и других внутренних органов. Возможно тератогенное воздействие.

При остром токсоплазмозе у беременных происходят воспалительные изменения плаценты и нарушение ее барьерной функции с последующим повреждением тканей эмбриона, что в конечном итоге часто приводит к внутриутробной гибели плода. Если поражение произошло в более поздние сроки беременности, то ребенок приобретает токсоплазмоз с рождения. Риск инфицирования плода при первичном заражении беременной токсоплазмозом составляет от 30 до 50%.

Пренатальный скрининг проводится с целью раннего лечения матери и снижения риска неврологических нарушений у новорожденных и повреждений зрения ребенка при врожденном токсоплазмозе.

Целью неонатального скрининга является выявление новорожденных с врожденным токсоплазмозом. Результаты неонатального скрининга основаны на обнаружении специфических антител IgM к токсоплазме.

Скрининг женщин подразумевает тестирование всех женщин во время их первого посещения врача по поводу беременности. Женщины, у которых получен отрицательный результат на наличие антител к *Toxoplasma gondii*, подвергаются повторному тестированию с определенными интервалами на протяжении всей беременности и один раз

после родов. Выявление сероконверсии (смена отрицательного ответа на положительный при выявлении специфических антител к токсоплазме IgG и IgM) указывает на инфицирование во время беременности.

Если при первом посещении гинеколога с целью установления беременности выявлены IgG к *Toxoplasma gondii*, то женщины считаются инфицированными после зачатия.

Материалом для микробиологической диагностики являются кровь, плодные оболочки, амниотическая жидкость.

Методы диагностики:

1. ПЦР-реакция. Врожденный токсоплазмоз подтверждают выявлением острой инфекции у матери в сочетании с повышенными титрами антител в крови плода.

2. Серологическая диагностика (ПИФ, ИФА, ГА).

ГЛАВА 6. НОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

В конце XX века на планете возникла проблема **новых, вновь возникающих и вновь возвращающихся инфекций**. Это в первую очередь связано с совершенствованием методов лабораторной диагностики, которые обладают высочайшей специфичностью и позволяют изучать и идентифицировать возбудителя по его молекулярному профилю. Совершенствование методов генетического анализа – секвенирование генома – дало возможность открыть новых возбудителей, внести изменения в вопросы классификации и проводить типирование внутрибольничных возбудителей.

Были обнаружены возбудители неизвестных ранее инфекций – это болезни, инфекционная природа которых была расшифрована недавно: первичная карцинома печени (вирус гепатита В), болезнь легионеров (*Legionella spp.*), язва двенадцатиперстной кишки (*Helicobacter pilori*), цирроз печени (вирус гепатита С), рак шейки матки (онкогенные штаммы папилломавирусов), болезнь Капоши (вирус герпеса HHV-8), боррелиозы (*Borrelia burgdorferi s.l.*). Установлена этиология некоторых психозов, ассоциированных с вирусом Борна; ВИЧ-инфекции и т.д. Большое значение приобретают инфекции, которые относились к редким болезням (болезнь Уиппла, нокардиоз, актиномикоз), а в настоящее время привлекают все больше внимания инфекционистов и врачей других специальностей.

Давно побежденные заболевания стали не просто вновь появляться среди инфекционной патологии, но проявляться как эпидемии. К этим инфекциям относятся дифтерия, туберкулез, сифилис и корь. Изучение проблемы «возвращающихся инфекций» позволило выделить причины этого процесса: социальные факторы, возрастающая устойчивость микроорганизмов к противомикробным средствам, снижение контроля проведения вакцинопрофилактики, ухудшающееся состояние экологии.

Широкое распространение инфекционных поражений в настоящее время привлекает серьезное внимание врачей лабораторной диагности-

ки – бактериологов, вирусологов, микологов и паразитологов. Этиологическим фактором могут быть бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Трудности диагностики в определенной степени связаны с тем, что большинство возбудителей – это условно-патогенные микроорганизмы, которые в норме являются представителями нормальной микрофлоры определенного эпитопа и вызывают инфекционный процесс только при условии снижения защитных сил организма.

Для микробиологической диагностики инфекционных поражений широко используются прежде всего культуральные и микроскопические методы (чаще при паразитарных инвазиях). Широко распространена иммунодиагностика и методы молекулярно-генетических исследований, которые относятся к группе экспресс-методов. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, они позволяют в короткие сроки идентифицировать возбудителя в клиническом материале и значительно повышают процент положительных результатов.

На основании глобальных исследований² отработана одна из классификаций инфекционных болезней:

1. Новые инфекции – «поколение предков» – инфекции первого поколения, выявлены в 1950–1975 гг.

2. Новые инфекции «поколение родителей», – то есть инфекции второго поколения, выявленные в 1976–2000 гг.

3. Новые инфекции – «поколение детей» – инфекции третьего поколения, выявленные в 2001–2010 гг. (и далее до 2015 г.).

В табл. 6 перечислены новые возбудители и новые инфекционные болезни.

Таблица 6

Новые возбудители и новые инфекционные болезни³

Год	Название микроорганизма	Группа	Болезнь или синдром
1972	<i>Enterovirus 70</i>	Вирус	Эпидемический конъюнктивит
1973	<i>Rotavirus</i>	Вирус	Водянистая детская диарея
1975	<i>Parvovirus B19</i>	Вирус	Апластический кризис в хронической гемолитической анемии

² Цит. по: Паразитарные болезни человека: рук. для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2006. 592 с.

³ Цит. по: там же

Продолжение табл. 6

Год	Название микроорганизма	Группа	Болезнь или синдром
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Простейшее	Острая и хроническая диарея
1977	<i>Ebola virus</i>	Вирус	Геморрагическая лихорадка Эбола
1977	<i>Legionella pneumophila</i>	Бактерия	Болезнь легионеров
1977	<i>Hantaan virus</i>	Вирус	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
1977	<i>Campilobacter jejuni</i>	Бактерия	Энтерит
1980	<i>Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1)</i>	Вирус	T-клеточная лимфома – лейкемия
1980	<i>Pneumocystis carini</i>	Гриб	Пневмоцистоз
1981	Токсигенные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i>	Бактерия	Синдром токсического шока
1982	<i>Escherichia coli 0157:H7</i>	Бактерия	Геморрагический колит, гемолитическая уремия
1982	<i>HTLV-2</i>	Вирус	Лейкемия
1983	<i>Borrelia burgdorferis</i>	Бактерия	Болезнь Лайма
1983	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Вирус	ВИЧ-инфекция
1983	<i>Helicobacter pylori</i>	Бактерия	Язвенная болезнь желудка
1984	<i>Rickettsia japonica</i>	Риккетсия	Японская пятнистая лихорадка
1985	<i>Enterocytozoon bieneus</i>	Простейшее	Длительная диарея
1986	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Простейшее	Длительная водянистая диарея
1986	BSE agent	Прион	Губкообразная энцефалопатия коров
1988	Вирусы герпеса	Вирус	6-я детская болезнь – лихорадка с транзиторной розеолезной сыпью
1986	Вирус гепатита E	Вирус	Энтеральный гепатит E
1989	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Риккетсия	Эрлихиоз человека

Год	Название микроорганизма	Группа	Болезнь или синдром
1989	Вирус гепатита С	Вирус	Парентеральный гепатит
1991	<i>Tropheryma whippelii</i>	Бактерия	Болезнь Уиппла
1991	<i>Guantarito virus</i>	Вирус	Венесуэльская геморрагическая лихорадка
1991	<i>Encephalitozoon hellem</i>	Простейшее	Конъюнктивит
1992	<i>Bartonella henselae</i>	Бактерия	Болезнь кошачьих царапин
1993	Хантавирус	Вирус	Хантывирусный легочный синдром
1995	HHV-8	Вирус	Саркома Капоши
1995	BSE agent	Прион	Возбудитель болезни Крейтцфельдта – Якоба
1997	H5N1	Вирус	Птичий грипп
1997	Вирус ТТ	Вирус	Гепатит ТТ
1999	Вирус SEN	Вирус	Гепатит SEN

6.1. Микробиология новых и вновь возникающих бактериальных инфекций

6.1.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных легионеллами

Легионеллез – сапронозная бактериальная острая инфекционная болезнь с аспирационным механизмом передачи, которая в тяжелых случаях характеризуется лихорадкой, пневмонией, поражением почек и ЦНС.

Возбудитель относится к семейству *Legionellaceae*, роду *Legionella*, включающему виды: *L. pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. dumoffi*, *L. gormanii* и т.д. (рис. 1).

Морфология. Легионеллы – это тонкие Гр(–)-палочки, реже нитевидной формы, достигающие 30 мкм в длину, подвижные. Имеют от одного до двух (реже более) жгутиков. Не образуют спор. Каждая особь имеет внутреннюю и внешнюю мембраны. Имеют внутриклеточные вакуоли и рибосомы. Факультативные внутриклеточные паразиты.



Рис. 1. *Legionella pneumophila* (https://ru.wikipedia.org/wiki/Legionella_pneumophila)

Антигенное строение. Имеют типо- и группоспецифические антигены.

Имеются поверхностные белки, секреторные белки, обладающие антигенными свойствами.

Культуральные свойства. Растут в аэробных условиях. При добавлении 2,5% углекислого газа рост стимулируется. На простой питательной среде роста не дают. Используют среды с добавлением L-цистеина, растворенного в пирофосфате железа с использованием буферного угольно-дрожжевого агара. На твердой питательной среде образуют характерные колонии с коричневым пигментом, вросшие в агар. Хорошо растут в желточном мешке куриного эмбриона, в культуре клеток животных и человека (фибробласты человека). В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах. На твердых средах через 3–5 суток образуются серые стекловидные колонии.

Факторы патогенности:

- способность размножаться внутри макрофагов;

- эндотоксин;
- экзотоксин;
- цитолизин – видоспецифический маркер легионелл.

Резистентность. Легионеллы хорошо растут при 35 °С. Способны образовывать биопленки, что лежит в основе их устойчивости к действию дезинфицирующих средств и факторов внешней среды. В водопроводной воде и водоемах выживают до года, в дистиллированной воде – не менее четырех месяцев.

Устойчивы к действию физических и химических факторов. Чувствительны к большинству дезинфектантов.

Эпидемиология:

а) резервуар и источник инфекции – почва;

б) пути передачи:

- аэрогенный;
- водный;
- искусственный;

в) естественная восприимчивость людей высокая.

Легионеллезом мужчины болеют чаще, чем женщины. Легионеллезными пневмониями чаще болеют люди среднего и пожилого возраста.

В настоящее время особое значение придается проблеме travel-associated легионеллеза, когда он возникает во время туристических поездок. Известны случаи внутрибольничных вспышек легионеллезной инфекции.

Этиопатогенез. Входными воротами возбудителя *L. pneumophila* является слизистая оболочка респираторного тракта, в том числе ткань легкого. Поражение различных отделов респираторного тракта и легких зависит от инфицирующей дозы и размеров частиц аэрозолей, в которых находится возбудитель. В организм человека он может также проникать, находясь внутри клеток амёб и других простейших, а также искусственным путем при хирургических вмешательствах. При высокой инфицирующей дозе наблюдается наиболее тяжело протекающая легионеллезная инфекция – острый альвеолит.

Возбудитель проходит через барьер реснитчатого эпителия. Проникает в бронхи и альвеолы и внедряется в клетки альвеолярного эпителия. Вокруг внедрившихся легионелл наблюдается скопление клеток. В этот период микроорганизмы выявляются в альвеолярных макрофагах, моноцитах, полиморфноядерных нейтрофилах.

Поражение легионеллами легких сопровождается нарушением функции сосудов и процессов микроциркуляции. Внутриклеточные легионеллы могут размножаться с последующим разрушением клеток, что приводит к быстрому прогрессированию патологического процесса. В других случаях легионеллы могут сохраняться в течение длительного времени внутриклеточно в жизнеспособном состоянии, не размножаясь. Фагоцитоз носит незавершенный характер. Эти процессы объясняют случаи затяжного хронического течения инфекции и возникновения рецидивов.

Процессы диссеминации возбудителя происходят лимфогенно. По септальным лимфатическим узлам возбудитель поступает в кровь и разносится по отдельным органам. Экзотоксин способствует возникновению системных поражений. Поражение ЦНС и клеток почечных канальцев обусловлено токсинемией. Токсическое действие оказывается и на гепатоциты, что приводит к нарушению уровня аминотрансфераз и билирубина.

Роль легионелл в патологии. Легионеллы являются естественными обитателями водоемов, могут выделяться из воздуха и природных водоемов, где часто живут в ассоциации с сине-зелеными водорослями. Легионеллез является примером инфекции, обусловленной активным использованием в промышленности и быту циркулирующих замкнутых водных систем, источников микробного аэрозоля. Эпидемиологическую опасность представляют оросительные системы, дождевальные установки, кондиционеры, душевые головки, аппаратура для искусственной вентиляции легких.

Клинические проявления. Инкубационный период от 2 до 10 суток.

Выделяют следующие клинические формы легионеллеза:

1. Болезнь легионеров – тяжелая пневмония;
2. Внутрибольничная болезнь легионеров. Наиболее частым возбудителем внутрибольничной болезни легионеров является *Legionella micdadei*. Клинические проявления – пневмонии с плевральным выпотом, сердечная и почечная недостаточность.

3. Респираторная лихорадка Понтиак – инфекционное поражение легких, которое протекает без пневмонии. Для нее типичны проявления, напоминающие гриппоподобный синдром, – озноб, повышение температуры, разбитость, адинамия, головная боль, сухой кашель, респираторные и неврологические расстройства.

4. Внереспираторные поражения легочной этиологии, возникающие на фоне иммунодепрессантной терапии и сопутствующих заболеваний.

5. Лихорадка «Форт-Брагг» – это острое лихорадочное заболевание, протекающее с образованием экзантемы.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования: материал бронхоскопии, биопсии или аутопсии легкого, плевральный экссудат; кровь.

II. Методы исследования:

1. Выделение чистой культуры возбудителя – «золотой стандарт». Для выделения легионелл используют различные модификации буферного угольно-дрожжевого агара, содержащего L-цистеин, растворимый пиррофосфат железа и L-кетоглутаровую кислоту (среда ВСУЕа). Рост на этой среде колоний из клинического материала наблюдается на 4–5-е сутки. Максимальное количество видимых колоний вырастает на 8–10-е сутки.

2. Серодиагностика. Наиболее распространенный метод лабораторной диагностики – выявление специфических антител в сыворотке крови больных методом непрямой иммунофлюоресценции.

3. Иммуноиндикация – определение растворимого антигена легионелл в моче. Липополисахаридный антиген выявляют начиная со 2–4-го дня заболевания в моче, где он находится в течение 2–3 недель.

4. Выявление возбудителя в клиническом материале с помощью прямой РИФ. Недостатком в применении этого метода является то, что для забора материала требуются инвазивные процедуры, так как в мокроте возбудитель легионеллеза встречается редко.

5. Молекулярно-генетические исследования. Выявление нуклеиновых кислот возбудителя методом ДНК-зондирования и ПЦР. Полимеразная цепная реакция – позволяет выявить в клиническом материале нуклеиновых кислот легионелл. Для применения метода используют праймеры фрагмента *mpg*-гена или 16 Sr РНК *L. pneumophila*.

6. Метод РНИФ используется для выявления антител. В качестве антигена используют карпускулярный антиген *L. pneumophila*. Сыворотку крови больного с подозрением на легионеллез берут в первые дни и на 14–21-й день болезни. В качестве контроля используют положительную сыворотку (титр не менее 1 : 256) и отрицательную сыворотку (титр 1 : 16).

Возможно использование метода РНИФ для иммунодиагностики. Он позволяет обнаружить в клиническом материале антигена в острый период заболевания. Для диагностики используют иммуноглобулины легионеллезные диагностические люминисцирующие, диагностические тест-системы фирмы Cantic System Corp, США.

7. Иммунохроматографический метод по специфичности и чувствительности не уступает иммуноферментному. Для постановки рекомендуется система *Vinax*, которая ориентирована на диагностику тяжелых пневмоний.

Интерпретация результатов при острой респираторной инфекции (пневмонии).

Диагноз считается подтвержденным в следующих случаях:

А. При обнаружении легионелл в отделяемом респираторного тракта, легочной ткани, крови.

Б. Постановка РНИФ в целях серодиагностики выявило четырехкратное или более нарастание титра специфических антител к *L. pneumophila* серовара 1 в крови.

В. Обнаружение иммуноферментным или иммунохроматографическим методами, при исследовании мочи, растворимых антигенов возбудителя.

6.1.2. Микробиология инфекционных поражений, вызванных *Borrelia burgdorferi*

Болезнь Лайма – природно-очаговое трансмиссивное заболевание, характеризуется эритемой в месте проникновения возбудителя, протекает с множественным поражением органов и систем органов.

Возбудитель – *Borrelia burgdorferi*. Относится к порядку *Spirochaetales*, семейство *Spirochaetaceae*.

Комплекс *B. burgdorferi sensu lato* включает *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* – возбудителей иксодового клещевого боррелиоза. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* обладает выраженными артритогенными свойствами (рис. 2).

Морфология. Боррелия представляет собой подвижную спирохету длиной 20–30 мкм и шириной 0,2–0,3 мкм. Клетка боррелий Гр(–), очень крупная, имеющая до 11 жгутиков. Для них характерны медленные вращательные движения. Внутриклеточный паразит.

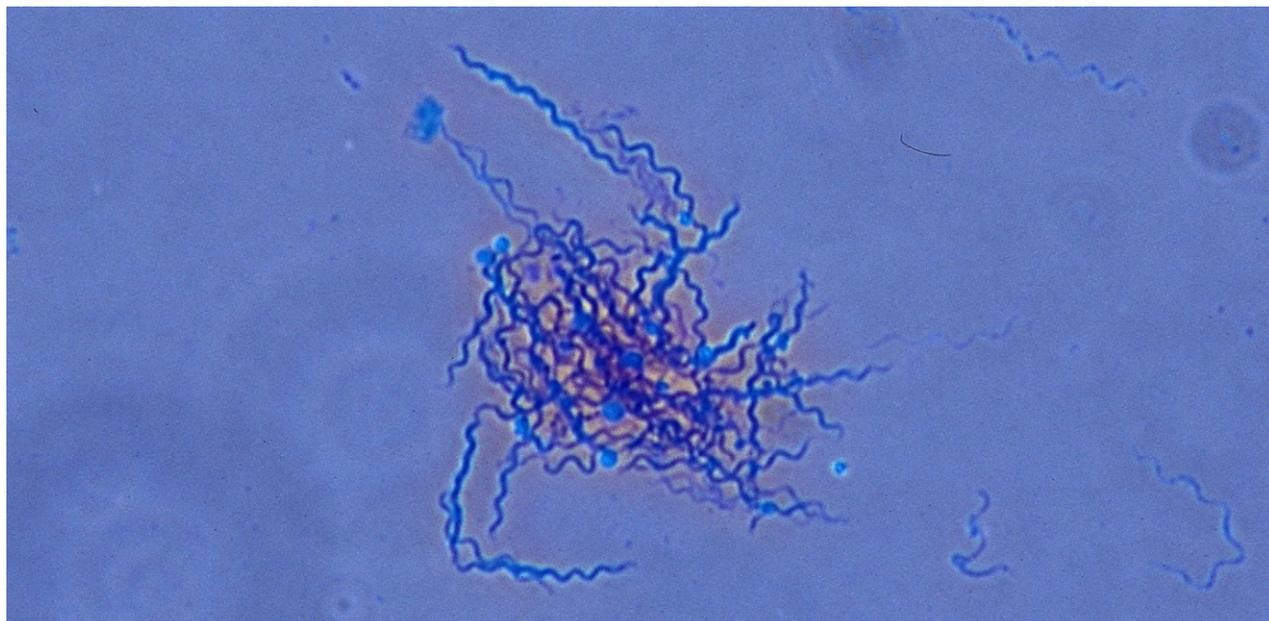


Рис. 2. *Borrelia burgdorferi* (<https://newsbeezer.com/switzerlandeng/s3-guideline-neuroborreliosis-may-take-effect/>)

Антигенные свойства. Возбудитель болезни Лайма имеет сложное антигенное строение:

- белковые антигены фибриллярного аппарата р41;
- белки цитоплазматического цилиндра р93;
- липидмодифицированные интегральные белки наружной мембраны (osp A, B, C, D, E), которые обеспечивают возможность боррелий прикрепляться к различным клеткам организма, их синтез детерминирован плазмидой.

Культуральные свойства. *Borrelia* требовательна к питательным средам и растет на средах с высокой концентрацией питательных веществ, средах, обогащенных альбумином, бычьей или кроличьей плазмой, аминокислотами, витаминами. Рост медленный – до 5 недель.

Факторы патогенности:

- липидмодифицированные интегральные белки наружной мембраны (osp A, B, C, D, E) – синтез детерминирован плазмидой;
- osp A-протеин, принимает участие в развитии иммунопатологических реакций, приводящих к развитию артрита;
- белок osp B участвует в процессах проникновения бактерий в ткани;
- белок теплового шока.

Резистентность. Чувствительны к высушиванию и нагреванию. При действии температуры 45–48 °С гибнут в течение 30 минут. Устойчивы к низким температурам и замораживанию.

Эпидемиология:

1) резервуар и источник инфекции – дикие и домашние животные;

2) пути передачи:

- трансмиссивный (переносчиком возбудителя являются иксодовые клещи (*Ixodes dominini*), через укус которых происходит заражение);
- контактный (втирание в кожу фекалий клеща);
- пищевой (употребление сырого молока);
- трансплацентарный;

3) восприимчивый коллектив: восприимчивость людей высокая, чаще болеют женщины в возрастестарше 50 лет, болезнь имеет весенне-летнюю сезонность, которая связана с периодом активности клещей.

Этиопатогенез. Боррелии проникают в организм человека со слюной клеща. У человека клещ присасывается в области шеи, груди, подмышечных впадин, паховых складок, т.е. в тех местах, где много сосудов и обильное кровоснабжение. У детей часто на волосистой части головы.

В течение 6–7 дней самка иксодового клеща может высасывать кровь. В первые дни высасывания крови клещ передает боррелии только после того, как они попадают в его слюнные железы. Во вторую фазу питания кровью (после 2-х суток) боррелии находятся в кишечнике клеща и передаются через его фекалии. Существует и алиментарный путь передачи боррелиоза при употреблении в пищу сырого молока без термической обработки. В настоящее время доказано, что возбудитель может инфицировать плод трансплацентарно при боррелиозе беременных.

В течение заболевания выделяют три последовательных стадии.

Локализованный боррелиоз. Возбудитель находится в месте входных ворот, где происходит развитие воспалительно-аллергических изменений кожи, проявляющихся в виде мигрирующей эритемы и регионарного лимфаденита.

Поверхностные белки боррелий действуют на нейтрофилы, активируют их и макрофаги, которые фагоцитируют спирохеты. Находясь в фагоцитах, боррелии частично разрушаются и погибают. Однако в связи с тем, что фагоцитоз носит незавершенный характер, создаются условия для персистенции возбудителя.

Диссеминирующая стадия. На этой стадии боррелии с кровью и лимфой проникают в клетки ретикулярной системы, эндотелиальные клетки различных органов и систем, что проявляется развитием поли-

органной патологии. Возбудитель высвобождает эндотоксин, вызывающий интоксикацию организма.

Процессы генерализации могут начинаться рано, еще в первой фазе, о чем свидетельствует обнаружение специфических ДНК боррелий в ликворе и моче некоторых больных с мигрирующей эритемой уже на первой неделе болезни.

Хроническая стадия. Развивается через два месяца и позднее с момента укуса. Внутриклеточная локализация спирохет не дает возможности быстрой элиминации возбудителя, что способствует его длительной персистенции в организме (возможно более 10 лет). Это лежит в основе формирования персистирующей, хронической бактериальной инфекции с прогредиентным течением.

Возможно появление вторичных очагов, имеющих кольцевидную форму. К кожным проявлениям относят **боррелиозную лимфоцитому** – синюшно-красный опухолеподобный инфильтрат на коже, который часто локализуется на мочке уха, сосков или ареолы грудной железы.

У лиц, которые являются носителями антигена гистосовместимости HLA-DR4, чаще, чем у других, наступает хронизация процесса. Наличие антигена HLA-DR4 и HLA-DR2 является маркером предрасположенности к развитию Лайм-артрита. Поражение суставов развивается в период от нескольких недель до двух месяцев с момента возникновения инфекции в виде полиартралгии или истинного артрита.

В патогенезе заболевания существенное значение имеет иммунокомплексная патология. В ходе болезни происходит накопление в синовиальной оболочке суставов, почках, миокарде иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет.

В патогенезе хронического иксодового клещевого Лайм-боррелиоза присутствуют аутоиммунные процессы, которые запускаются возбудителем. Это связано с наличием у боррелий белка флагеллина, который имеет общие антигенные детерминанты с белками клеток и тканей человека – это миелиновые волокна периферических нервов, нейронов, аксонов ЦНС и кардиомиоцитов.

Клинические проявления Лайм-боррелиоза:

1. Лимфоцитарный менингоградикулит – это триада, включающая коreshковые боли, периферический парез лицевого и отводящего нервов, лимфоцитарный плеоцитоз.

2. Менингит и менингоэнцефалит (поражение периферического звена нервной системы в виде радикулита, нарушение функций черепных нервов).

3. Лимфоцитарный менингополирадикулоневрит характерен болевой синдром в месте укуса клеща, обусловленный вовлечением корешков спинальных нервов (чаще в шейно-грудном отделе позвоночника).

4. Полирадикулонейропатии – острое развитие вялых параличей, которые охватывают дистальные и проксимальные отделы конечностей, сенсорные расстройства, поражения черепных нервов.

5. У детей нейроборрелиоз является основным проявлением иксодового клещевого боррелиоза. Для раннего нейроборрелиоза характерны поражения оболочек мозга и нейропатии; при позднем боррелиозе преобладают радикулополинейропатии и поражения ЦНС.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования: клещ, кровь больного;

б) методы исследования:

– микроскопия (с целью обнаружения живых боррелий у клещей осуществляется с помощью темнопольной микроскопии);

– культуральное исследование длится не менее пяти недель;

– постановка РНИФ (используют антигены различных видов комплекса *B. burgdorferi sensu lato*);

– иммуноферментный метод;

– метод иммуноблоттинга позволяет выявить специфические антитела к определенным белкам боррелий;

– ПЦР-диагностика, которая дает возможность выявить возбудителя в клещах в лабораторных и полевых условиях и также у инфицированного человека на всех этапах болезни.

6.1.3. Микробиология инфекционного поражения, вызванного актиномицетами

Актиномикоз – хроническое заболевание, характеризующееся поражением различных органов и тканей с образованием плотных инфильтратов, которые затем нагнаиваются с появлением свищей и своеобразным поражением кожных покровов.

Возбудители. Актиномицеты – это группа Гр(+), спорообразующих бактерий, имеющих ветвящуюся форму. Некоторые виды *Actinomyces* (*A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. bovis*) – представители нормальной микрофлоры. Много их в строме зубного камня, десневых карманах, кариозных зубах, миндалинах, камнях желчевыводящих и мочевых путей и слюнных железах.

Морфология. Это ветвящиеся бактерии, которые не содержат в клеточной стенке хитина и целлюлозы. Тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки или ветвящиеся нити. В составе клеточной стенки есть лизин, отсутствует диаминопимелиновая кислота. Некоторые виды образуют полисахаридную капсулу.

Актиномицеты имеют воздушный и субстратный мицелий. Молодой воздушный мицелий бывает «пушистым», зрелый образует споры. Мицелий может быть длинным, редко ветвящимся или коротким, сильно ветвящимся. Гифы мицелия не септированы.

Антигенное строение. По антигенному строению выделяют серогруппы.

Культуральные свойства. По типу дыхания – облигатные и факультативные анаэробы. Растут медленно. Посевы инкубируют от 7 до 14 суток. Форма, цвет и размеры колоний у актиномицетов вариабельны.

В табл. 7 даны биохимические свойства актиномицетов.

Таблица 7

Биохимические свойства актиномицетов

Признак	<i>A. viscosus</i>	<i>A. naeslundii</i>	<i>A. israelii</i>	<i>A. bovis</i>	<i>A. odontolyticus</i>
Серогруппа	В	Е	Д	Ф	А
Каталаза	–	+	+	+	+
Уреаза	+	+	–	–	–
Крахмал	–	–	–	+	–
Арабиноза	–	–	<u>±</u>	?	–
Инозит	+	+	+	–	?
Ксилоза	–	–	+	+	–
Маннит	–	–	+	–	–
Рост в аэробных условиях	+	+	–	+	+

Факторы патогенности: капсула, ферменты агрессии и защиты.

Резистентность. Актиномицеты чувствительны к эритромицину, левомицетину и тетрациклину.

Эпидемиология:

а) резервуар и источник инфекции – почва (основная среда обитания);

б) пути передачи:

– контактный (экзогенный способ заражения при попадании на слизистые оболочки и раневую поверхность кожи);

– эндогенный (актиномицеты живут в ротовой полости, зубном налете, лакунах миндалин, кишечнике);

в) восприимчивый коллектив: чаще болеют мужчины в возрасте 20–50 лет; работники, контактирующие с почвой.

Этиопатогенез. Первичная локализация возбудителя происходит на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта. При эндогенном инфицировании возбудитель поступает в ткани организма из естественных биотопов его обитания. Первичный актиномикозный очаг чаще всего локализуется в рыхлой соединительной ткани. При проникновении в ткани актиномицеты образуют друзы (колонии), вокруг которых скапливаются лейкоциты и лимфоциты, а по периферии развивается грануляционная ткань с большим количеством сосудов, плазматических и эпителиальных клеток и фибробластов. Образуется актиномикозная гранулема, в центре которой наблюдается некроз и распад клеток. Макрофаги внедряются в друзы, захватывают кусочки мицелия актиномицета и с ними мигрируют в соседние ткани, где происходит образование вторичных и третичных гранулем.

Далее в гранулеме уменьшается число сосудов и клеточных элементов, образуется фиброзная и затем плотная рубцовая ткань. При распаде гранулемы образуется и скапливается гной различной консистенции желто-белого цвета, редко с примесью крови.

До 20% всех поражений составляет торакальный актиномикоз, который чаще протекает как поражение легких, плевры, реже – как поражение мягких тканей грудной клетки.

Клинические проявления. Следует различать первичный и вторичный актиномикозы с локализацией процесса в легких. При локализации очага в центре легкого (бронхо-пульмональная форма)

клинические проявления мало выражены. В динамике развития процесса появляются кашель, тупые боли в груди, лихорадка, повышенная потливость. Мокрота имеет слизисто-гнойный характер, часто с прожилками крови, содержащими плотные зерна – друзы актиномицетов.

При субплевральной локализации (плеврально-пульмональная форма) клинические признаки появляются рано и более выражены: боли в груди в месте локализации очага, усиливающиеся при кашле, лихорадка, шум трения плевры, сухие хрипы. Происходит интенсивное формирование абсцесса, после его прорыва в просвет бронха выделяется обильная слизисто-кровянистая мокрота с плотными зернами-друзами. Если абсцесс прорывается в плевральную полость, развивается осумкованный плеврит. Можно наблюдать абсцессы в мягких тканях грудной клетки, образование свищей, из которых будет выделяться густой зернистый гной. Вокруг пораженных бронхов и сосудов происходит увеличение медиастинальных лимфатических узлов.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования: мокрота, ликвор, гной из свищей, пунктаты гранулемы, биоптаты тканей.

II. Методы исследования:

1. Микроскопическое исследование. Если в патологическом материале находят друзы, то это позволяет поставить предварительный диагноз. Актиномикотические друзы выглядят как частички с неокрашенным центром и синей периферией.

2. Культуральная диагностика. Наибольшее диагностическое значение имеет обнаружение актиномицетов в гное из свищей, в биоптатах пораженных тканей и в друзах (в последних иногда микроскопически обнаруживаются только нити мицелия). В этих случаях можно попытаться выделить культуру актиномицетов путем посева материала на среду Сабуро. Предварительные результаты культурального исследования получают через 2–3 дня, когда под микроскопом можно увидеть характерные колонии актиномицетов. Рост актиномицетов может занимать до 14–15 дней.

3. Прямая и непрямая иммунофлюоресценция для обнаружения специфических антител и антигенов.

6.1.4. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями *Tropheryma Whippelii*

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) – редкое заболевание, основным клиническим проявлением которого является инфекционное поражение тонкой кишки или брыжейки с развитием синдрома мальабсорбции.

Возбудитель – *Tropheryma Whippelii*, семейства *Cellulomonadaceae* (рис. 3).

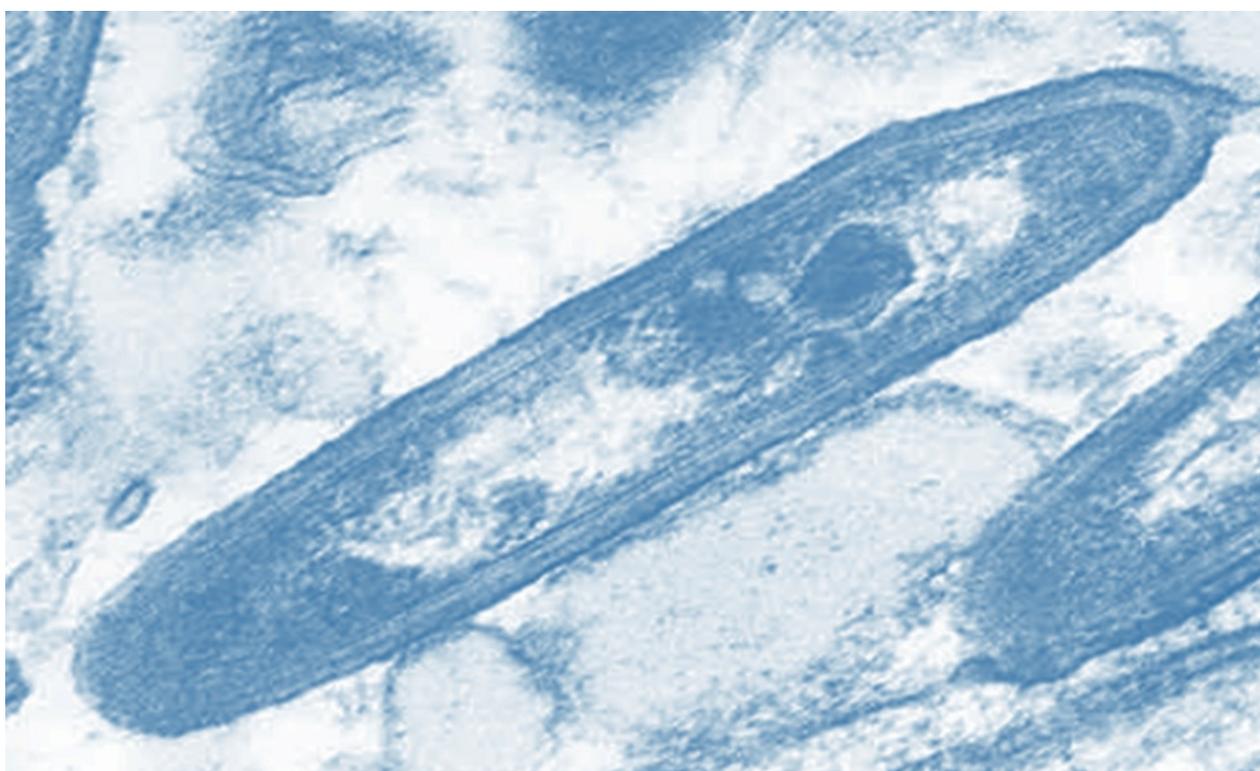


Рис. 3. *Tropheryma Whippelii* (https://kodomo.fbb.msu.ru/~artem-tok/projects/T_whipplei/index.html)

Морфология. Гр(+)-бацилла. Бактерии имеют трехслойную клеточную оболочку, единственную круговую хромосому и небольшой геном.

Антигенные свойства. По антигенному строению выделяют шесть серогрупп. Имеют видоспецифический антиген-полисахарид клеточной стенки.

Культуральные свойства. По типу дыхания облигатные и факультативные анаэробы. Растут медленно. Посевы инкубируют от 7 до 14 суток. Форма, цвет и размеры колоний у актиномицетов вариабельны.

Колонии в диаметре 0,3–0,5 мм, плоские, круглые или слегка исчерченные, складчатые, мягкие, воскообразной консистенции, пигментированные.

Факторы патогенности.

1. Капсула.
2. Ферменты агрессии и защиты.

Резистентность. Чувствительны к эритромицину, левомицетину и тетрациклину и не чувствительны к другим антибиотикам.

Эпидемиология:

1) резервуар и источник инфекции – почва (основная среда обитания);

2) пути передачи:

– контактный (экзогенный способ заражения при попадании на слизистые оболочки и раневую поверхность кожи);

– эндогенный;

3) восприимчивый коллектив: чаще болеют мужчины в возрасте 20–50 лет; часто болеют работники, контактирующие с почвой.

Этиопатогенез. В инфекционный процесс прежде всего вовлекается тонкая кишка, мезентериальные лимфатические узлы, лимфатические сосуды, реже – толстая кишка и другие органы: ЦНС, надпочечники, печень, мышцы, костный мозг и лимфатическая система.

В ходе болезни происходит блокирование поступления питательных веществ, в первую очередь жиров, и накопление липидов. Все перечисленные процессы приводят к нарушению всасывания белков, углеводов, витаминов с развитием мальабсорбции. При этом происходит резкое инфильтрирование и увеличение лимфатических узлов, брыжейки и других органов.

В настоящее время доказана возможность генетической предрасположенности к развитию болезни. Установлено, что больные имеют ген гистосовместимости HLA-B27.

Клинические проявления.

В течение болезни выделяют три стадии:

1. Внекишечная стадия.

2. Мальабсорбция с прогрессирующим похудением и тяжелыми метаболическими проявлениями.

3. Системные проявления:

- боли в животе, потеря веса, диарея;
- частые поражения суставов;
- нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы;
- пигментация кожи, отечность.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования: биоптаты тонкой кишки;

б) методы исследования:

- электронная микроскопия позволяет выявить *Tropheryma Whipplei* внутри макрофагов – внутримакрофагальная инфекция;
- в биоптатах выявляют возбудителя с помощью кислого красителя Шиффа.

**6.1.5. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных бактериями рода *Nocardia* spp.**

Нокардиоз – инфекционное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением с частым поражением легких, центральной нервной системы и других органов.

Возбудитель относится к роду *Nocardia*. Наиболее часто инфекции у людей вызывают *N. asteroides* (рис. 4), *N. brasiliensis*, *N. otitidis*.

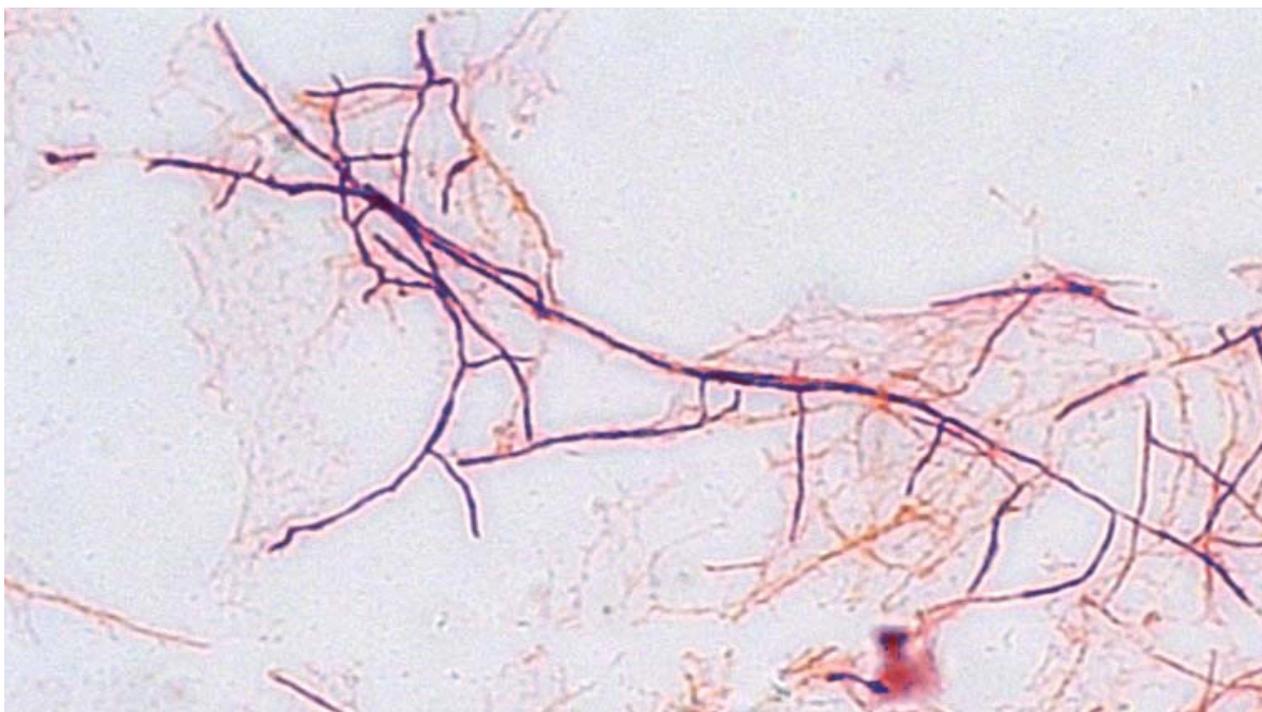


Рис. 4. *Nocardia asteroides* (http://people.upei.ca/jlewis/html/7_exercises.html)

Морфология. Клетки нокардий представлены вегетативными гифами, прямыми или изогнутыми, часто ветвящимися. Молодые культуры имеют хорошо развитый мицелий, диаметр нитей мицелия составляет 0,3–1,3 мкм. Старые культуры образуют многочисленные нити.

Культура относительно кислотоустойчива, окрашивается по методу Циля – Нильсена. Окраска по Граму варьирует. Молодая культура в патологическом материале может быть представлена Гр(+) короткими, ветвящимися нитями, в старых культурах Гр(–) элементами. Нокардии капсул не имеют, друз не образуют. Неподвижны.

Антигенные свойства: белки (туберкулопротеины).

Культуральные свойства. Возбудитель нетребователен к питательным средам, хорошо растет на мясопептонном агаре (МПА), среде Сабуро. На плотной среде через 48–72 часа образуются мелкие, влажные колонии. Через 72 часа поверхность колоний делается исчерченной, приподнятой, с фестончатыми краями. Колонии пигментированные – от кремового до красного цвета.

По форме мицелия и времени его диссоциации выделяют три группы:

1-я группа – мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 12–14 часов инкубации. Колонии мягкие, пастообразные, слизистые.

2-я группа – мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 20 часов инкубации. Колонии в этой группе пастообразные, маслянистые.

3-я группа – мицелий обильный с редкими конидиями. Колонии сухие, кожистые.

В табл. 8 отражены биохимические свойства нокардий.

Таблица 8

Биохимические свойства нокардий

Вид	Разложение казеина	Разложение эскулина	Разложение тестостерона	Образование фосфатазы	Образование уреазы
<i>N. amarae</i>	–	+	–	–	+
<i>N. asteroides</i>	–	+	+	+	+
<i>N. brasiliensis</i>	+	+	+	+	+
<i>N. farcinica</i>	–	+	+	+	+

Факторы патогенности: белковые и полисахаридные компоненты клеточной стенки; миколовая кислота.

Резистентность. Возбудители широко распространены в почве и на различных органических субстратах. Устойчивы к действию факторов окружающей среды.

Эпидемиология:

а) резервуар и источник инфекции – почва;

б) пути передачи:

– воздушный,

– контактный (через поврежденную кожу);

в) восприимчивый коллектив: болеют люди любого возраста; группа риска – люди с иммунодефицитом.

Этиопатогенез. Входными воротами возбудителя является слизистая оболочка дыхательных путей, кишечника, конъюнктивы глаза, а также раны.

При поражении легких возбудитель поглощается альвеолярными макрофагами, вместе с ними проникает в цитоплазму, где сохраняет свою жизнеспособность. Циркуляция возбудителя индуцирует воспалительную реакцию, что приводит к формированию сливных абсцессов и гранулем.

В патологический процесс вовлекаются мягкие ткани грудной клетки, органы средостения. Наиболее восприимчивы больные с иммунодефицитом, реципиенты органов и тканей и больные лейкемией. При поражении легкого в его паренхиме формируются множественные сливные абсцессы и гранулемы.

Клинические проявления. Основная клиническая форма – легочная, которая развивается постепенно. Сначала появляются слабость, недомогание, затем ночное потоотделение, повышение температуры до субфебрильных цифр. Начинают беспокоить сухой кашель, переходящий во влажный с гнойной мокротой и прожилками крови. Температура повышается до 38,5–40 °С; беспокоят озноб, чувство жара, потливость. Состояние и самочувствие больного ухудшаются: больной слабеет, аппетит отсутствует, беспокоят головная боль и бессонница, больной худеет. Кашель усиливается, с обильной мокротой и примесью крови. При вовлечении в воспалительный процесс плевры появляются боли в грудной клетке, усиливающиеся при вдохе, выслушивается шум трения плевры.

Генерализованная форма является продолжением развития легочной формы с образованием в других органах многочисленных вторичных гнойных очагов – абсцессов.

Микробиологическая диагностика:

– материалом для исследования являются мокрота, гной, биоптаты тканей;

– методы исследования: бактериоскопия с целью обнаружения в исследуемом материале несептированных гиф; бактериологическое исследование.

6.1.6. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями рода кампилобактер

Кампилобактериоз – зоонозная бактериальная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи и преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Кампилобактеры вызывают помимо поражения желудочно-кишечного тракта различные внекишечные формы, а также обуславливают поражения плода и новорожденного.

Возбудитель – семейство *Camphylobacteriaceae* (*Camphylobacter jejuni*, *Camphylobacter coli*, *Camphylobacter fetus*) (рис. 5).



Рис. 5. *Campylobacter fetus* (<https://www.studyblue.com/notes/note/n/campylobacter-other-gram-negative-curved-bacteria/deck/17451396>)

Морфология. Гр(–)-бактерии, извитой формы (форма запятой). При микроскопии мазков из патологического материала располагаются попарно, напоминая «летающую чайку». Подвижны, имеют один жгутик. Спор и капсул не образуют. При длительном культивировании образуют кокковидные формы.

Антигенные свойства: поверхностный антиген – липополисахаридный О-антиген, жгутиковый антиген – общий для всех сероваров.

Культуральные свойства. На жидкой питательной среде через 48–72 часа появляется равномерное помутнение с осадком. На полужидком агаре образуют дисковидную зону роста, утопленную в среду.

На твердой питательной среде образуют колонии, бесцветные, 1-го типа, и колонии 2-го типа – мелкие, круглые с ровным краем, гладкие, блестящие, возвышающиеся над средой.

В табл. 9 представлены биохимические свойства кампилобактерий.

Таблица 9

Биохимические свойства кампилобактерий

Бактерии	Каталаза	Нитрат редуоксидаза	Уреаза	Гиппурат
<i>Camphylobacter jejuni</i>	+	+	–	+
<i>Camphylobacter coli</i>	+	+	–	–
<i>Camphylobacter fetus</i>	+	+	–	–

Факторы патогенности: эндотоксин, продукция холероподобного энтеротоксина и цитотоксина.

Резистентность. Микроорганизмы чувствительны к факторам внешней среды, к нагреванию и дезинфекции.

Эпидемиология:

а) источник инфекции – сельскохозяйственные животные; домашняя птица, редко – человек;

б) пути передачи:

– контактно-бытовой;

– алиментарный;

– водный;

– половой;

в) восприимчивый коллектив – взрослые и дети, естественная восприимчивость высокая.

Этиопатогенез. С помощью жгутиков микроорганизмы проникают через слой слизи и двигаются вдоль эпителия тонкой кишки, прикрепляясь к нему. Это вызывает развитие воспаления, отек и образование эрозий слизистой оболочки.

В результате гибели возбудителей выделяется термостабильный энтеротоксин. Симптомокомплекс гастроэнтерита развивается в результате действия энтеротоксина и цитотоксина.

Клинические проявления:

- инкубационный период 2–3 дня;
- начало заболевания острое;
- повышение температуры, интоксикация;
- развиваются диспептические расстройства – диарея, рвота;
- появления эрозивных и язвенных поражений кишечника.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: фекалии, рвотные массы, промывные воды желудка;
- 2) методы исследования
 - бактериологическое исследование;
 - серологическая диагностика (РИФ, РПГА).
 - иммуноиндикация (ИФА);
 - молекулярно-генетический метод (ПЦР).

6.1.7. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями рода *Helicobacter*

Хеликобактериоз – инфекционное заболевание, которое клинически проявляется гастритом, гастродуоденитом (острым и хроническим), а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Возбудитель – бактерии *Helicobacter pylori*, относятся к роду *Helicobacter*, семейству *Helicobacteriaceae* (рис. 6).

Морфология: мелкие, Гр(–), слегка изогнутые палочки, обладающие 4–6 жгутиками. Спор не образуют. Подвижны, лофотрихи.

Антигенные свойства: О-антиген, Н-антиген; поверхностные белковые антигены. Антигенной специфичностью обладают: каталаза, супероксидаза, дисмутаза.



Рис. 6. *Helicobacter pylori* (<https://gastrocenter.pro/>)

Культуральные свойства. Требовательны к питательным средам, растут на среде с добавлением лошадиной или эмбриональной телячьей сыворотки, крахмала и гидролизата белков. Хорошо растут на шоколадном агаре, образуя через 2–6 суток колонии. При росте на кровяном агаре отмечается слабый L-гемолиз.

В табл. 10 даны биохимические свойства хеликобактерий.

Таблица 10

Биохимические свойства хеликобактерий

Субстрат	<i>H. pylori</i>
Каталаза	+
Нитратредуктаза	–
Уреаза	+
Щелочная фосфотаза	+
Гиппурат	–

Факторы патогенности: жгутики; уреазы; протеиновый цитотоксин, который вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток; протеиназа; липаза; гемолизин; белок теплового шока.

Резистентность. *Helicobacter pylori* обладает способностью формировать биопленки, которые обуславливают невосприимчивость бакте-

рии к антибиотикотерапии и защищают клетки бактерий от иммунного ответа хозяина.

Микроорганизмы чувствительны к факторам внешней среды, нагреванию и дезинфекционным средствам. При замораживании до -20°C сохраняют жизнеспособность.

Эпидемиология:

а) источник инфекции – больной человек;

б) пути передачи:

– контактно-бытовой;

– алиментарный;

– водный;

– искусственный (при гастроскопии);

в) восприимчивый коллектив – взрослые и дети.

Этиопатогенез. Возбудитель проникает в просвет желудка, размножается и вызывает воспалительную реакцию в слизистой желудка и 12-перстной кишки с образованием микроабсцессов. Интенсивность изменений в желудке и 12-перстной кишке коррелирует с вирулентностью и массивностью обсеменения тканей возбудителем. Закрепившись на поверхности слизистого слоя, бактерии вырабатывают уреазу, благодаря чему в слизистой оболочке и слое защитной слизи вблизи бактерий увеличивается концентрация аммиака и повышается рН. Процесс завершается разрушением слизистого слоя. Липополисахариды клеточной стенки стимулируют процессы миграции нейтрофилов. Все перечисленные процессы лежат в основе перехода воспаления в острую фазу. *Helicobacter pylori* чаще всего локализуется в области межклеточных ходов.

Язвы обычно появляются в антральном отделе желудка и в 12-перстной кишке. Края язв, как правило, отечны, дно выстлано фибрином. Они могут осложняться перфорацией с кровотечением. Если язва достигает серозной оболочки, последняя уплотняется, сморщивается, что приводит к развитию перигастрита или перидуоденита.

Клинические проявления. Клинические проявления зависят от локализации и распространенности воспалительного процесса или язвы:

– при антральном гастрите и антродуодените заболевание протекает по язвенноподобному типу;

– при фундальном гастрите – по гастритоподобному варианту;

– при кардиальных и субкардиальных язвах желудка отмечаются голодные боли и диспептические явления;

– при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке характерны ночные голодные боли.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: биопсийный материал желудка и 12-перстной кишки, кровь;
- 2) методы исследования:
 - бактериоскопическое и бактериологическое исследование биоптата,
 - молекулярно-генетическая диагностика – ПЦР,
 - серологическая диагностика,
 - определение антигена хеликобактера в кале методом ПЦР,
 - дыхательный тест.

6.1.8. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями *Clostridium difficile*

Клостридиоз – заболевание, вызываемое *Clostridium difficile*, основным возбудителем нозокомиальных кишечных инфекций – энтеритов, колитов, псевдомембранозных колитов, возникновение которых связано с неадекватным приемом антибиотиков.

Возбудитель – *C. difficile* относится к роду *Clostridium*, семейству *Clostridiaceae* (рис. 7).

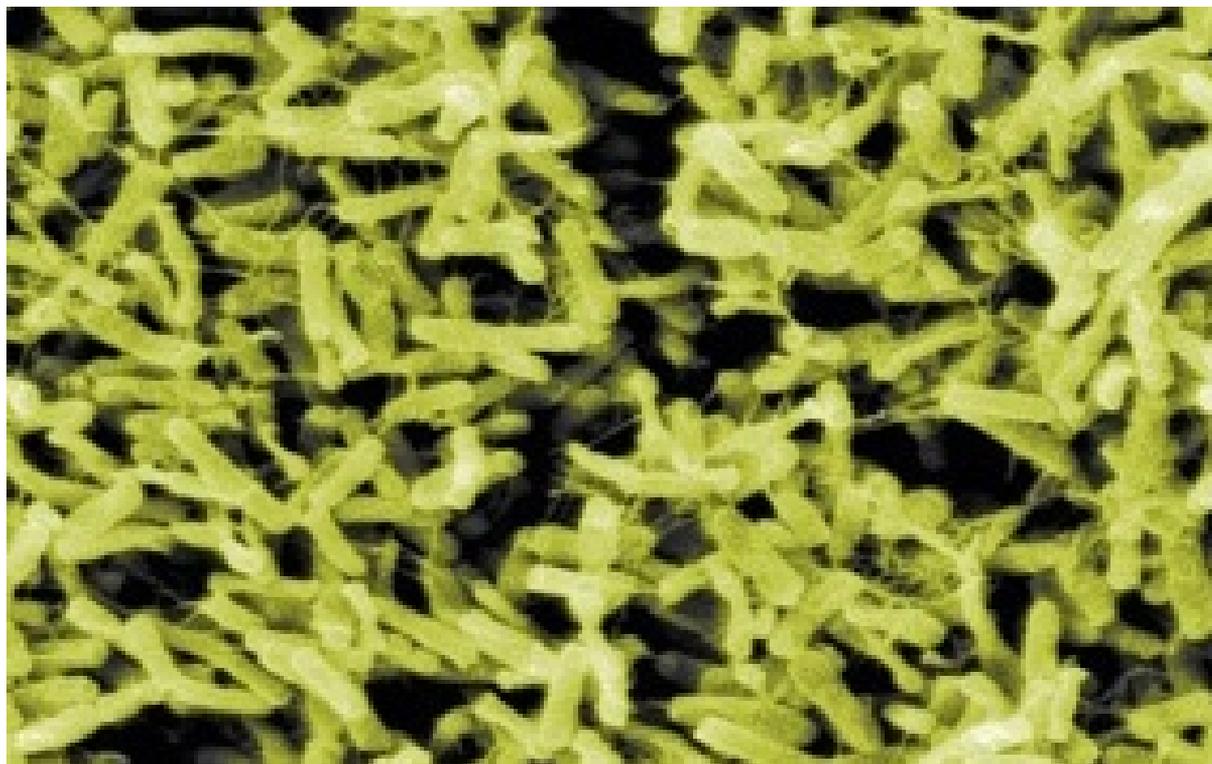


Рис. 7. *Clostridium difficile* (<http://www.gastroscan.ru/handbook/118/3309>)

Морфология: длинные, Гр(+)-палочки; имеют жгутики; редко встречаются капсульные виды; образуют овальные субтерминально расположенные эндоспоры.

Антигенные свойства изучены недостаточно.

Культуральные свойства. Строгие анаэробы, хорошо растут на жидких средах Китта – Тароцци, вызывая помутнение среды.

В табл. 11 представлены биохимические свойства *Clostridium difficile*.

Таблица 11

Биохимические свойства *Clostridium difficile*

Субстрат	<i>Clostridium difficile</i>
Лецитиназа	–
Липаза	–
Желатиназа	+
Индол	–
Глюкоза	+
Мальтоза	–
Лактоза	–
Сахароза	–

Факторы патогенности:

1. Экзотоксин А (энтеротоксин) – оказывает диареегенное и летальное действия, стимулирует выработку гуанилатциклазы.

2. Экзотоксин В (цитотоксин) – оказывает летальное действие.

Гены, кодирующие токсины А и В (*tcaA*, *tcdB*), характеризуются высокой гомологией и расположены на острове патогенности в хромосоме *C. difficile* вместе с генами *tcdC*, *tcdD*, *tcdE*, регулирующими синтез токсических молекул и выход их из микроорганизмов.

3. «Бинарный токсин» СДТ. Бинарный токсин СДТ состоит из двух отдельных субъединиц СТ-А и СТ-В.

4. Поверхностные структуры белковой природы, необходимые для прикрепления бактерий к эпителиоцитам стенки кишечника.

Резистентность. Споры обладают высокой устойчивостью к факторам окружающей среды.

Эпидемиология:

а) источники инфекции: больной человек, бактерионоситель;

б) пути передачи:

– эндогенный (активация эндогенной инфекции);

- контактный (через предметы обихода);
 - водный;
 - алиментарный;
- в) восприимчивый коллектив:
- дети и взрослые – носители токсигенных штаммов клостридий, получающие антибиотики широкого спектра действия;
 - пациенты, получающие противоопухолевые препараты;
 - новорожденные в родильных домах (заражение возможно от медицинского персонала).

Этиопатогенез. Инфекция возникает на фоне нерациональной антибиотикотерапии, вызывая развитие псевдомембранозного энтероколита.

Под воздействием повреждающих факторов происходит резкое изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, подавляется жизнедеятельность лактобактерий, бифидобактерий, неспорогенных анаэробов, которые являются антагонистами *C. difficile*. Все это создает в кишечнике селективное преимущество *C. difficile*. Происходит массивная колонизация кишечника штаммами этого возбудителя.

На фоне сниженной колонизационной резистентности кишечника *C. difficile* начинают бурно размножаться и усиленно выделять экзотоксин, что приводит к развитию фолликулярно-язвенных, геморрагических и некротизирующих энтероколитов.

Токсины А и В запускают цепь патологических процессов, приводящих к развитию симптомокомплекса энтероклостридиоза диффициле.

Действие токсинов провоцирует повреждение колоноцитов слизистой оболочки кишечника, вследствие чего повышается секреция жидкости в просвет кишечника, возникает местная воспалительная реакция, развивается диарея, нарушается трофика кишечного эпителия, происходят его некротические изменения.

Обнаруживаются патологические изменения кишечной стенки: отмечаются отдельные эрозивные участки, покрытые фибринозной пленкой. Участки способны сливаться друг с другом и образовывать сплошную «псевдомембрану», которая закрывает всю внутреннюю поверхность кишечной стенки.

Клинические проявления.

По клинической симптоматике выделяют следующие формы энтероклостридиозов диффициле:

- энтеродиффицилезную диарею;
- энтеродиффицилезный колит;
- псевдомембранозный колит.

Энтеродиффицилезная диарея. Более частая форма поражения – энтеродиффицилезная диарея. Протекает остро, клиническая симптоматика появляется через 4–5 дней после начала приема антибиотика:

- диарея до трех и более раз в сутки;
- диарея протекает без дегидратации и быстро заканчивается после отмены антибиотика;
- редко диарея принимает затяжной характер (до нескольких недель) и заболевание переходит в хроническую форму;
- у ослабленных детей диарея приобретает тяжелый, холероподобный характер и сопровождается обезвоживанием.

Энтеродиффицилезный колит. При таком течении инфекции к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации, сопровождающиеся слабостью, тошнотой, лихорадкой и колитом (боли в животе, кишечная колика).

Энтероклостридиозы диффициле в настоящее время рассматривают как внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции.

Псевдомембранозный колит – острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное *C. difficile* и развивающееся как осложнение антибактериальной терапии, характеризуется острым началом, тяжелой диареей, гиповолемическим шоком, расширением толстого кишечника с перфорацией слепой кишки и развитием тромбгеморрагического синдрома.

Микробиологическая диагностика:

1. Материал для исследования: фекалии, биопсийный материал толстого кишечника.

2. Методы исследования:

- 1) бактериологическое исследование;
- 2) определение токсина А или токсина В в фекалиях – ИФА;
- 3) гистологическое исследование биоптата;
- 4) скрининг-метод – разработанная для ИФА тест-система, способная определять глутаматдегидрогеназу – часть белкового комплекса энтеротоксина *C. difficile*; тест-система позволяет уже через 15–20 минут получить и оценить результат анализа;

5) типирование выделенных штаммов (рестрикционный анализ, электрофорез в пульсирующем геле) в целях проведения эпидемиологического расследования внутрибольничных вспышек псевдомембранозного колита.

6.1.9. Микробиология инфекционных поражений, вызванных бактериями семейства *Bartonellaceae*

Бартонеллез – группа инфекционных болезней человека, вызываемых бактериями, нуждающимися для своего развития и роста в гемине или продуктах распада эритроцитов. К этой группе заболеваний относится лимфоретикулез доброкачественный, или болезнь кошачьих царапин.

Болезнь кошачьих царапин – инфекционное заболевание, проявляющееся односторонним лимфаденитом, регионарным к месту входных ворот (царапины или места укуса) возбудителя.

Возбудитель – *Bartonella henselae* относится к семейству *Bartonellaceae*, роду *Bartonella* (рис. 8).



Рис. 8. *Bartonella henselae* (<https://www.soignez-vous.com/questions/reponses/question-maladie-des-griffes-du-chat>)

Морфология. При микроскопическом исследовании видны короткие палочки размером 0,3–0,5 x 1,0–3,0 мкм. Бактерии имеют четко структурированную трехслойную оболочку, один жгутик или только пили. Окрашиваются по Романовскому – Гимзе.

Антигенные свойства. Жгутиковый белок – флагеллин.

Культуральные свойства. Bartonеллы – аэробные гематотрофы. Культивируются в кошачьих блохах, на твердых и полужидких питательных средах, обогащенных 5–10% крови человека или животного.

Факторы патогенности:

- протеины внешней оболочки – адгезины;
- инвазия микроорганизмов в эритроциты происходит с участием водорастворимой фракции – деморфин-фактор, который вызывает деформацию и инвагинацию мембраны эритроцитов и принимает участие в образовании внутриклеточной вакуоли;
- входящий в состав жгутика флагеллин считается основным фактором вирулентности при инвазии возбудителя в клетку;
- гемолитическая активность;
- фактор роста эндотелия сосудов, способный вызывать пролиферацию эндотелиальных клеток;
- белок СтрА – карбокситерминальная протеаза – играет роль фактора вирулентности.

Резистентность. Возбудитель растет при 26–37 °С. Чувствителен к действию дезинфектантов. Выживает в водопроводной воде при комнатной температуре в течение семи дней.

Эпидемиология:

- источник инфекции – кошки;
- путь передачи – контактный;
- восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Заражение происходит через травмированную кожу когтями кошки или при ее укусах. В месте внедрения возбудителя наблюдается первичный аффект, который может нагнаиваться. Далее возбудитель лимфогенным путем попадает в регионарные лимфатические узлы, где развивается лимфоидная гиперплазия с образованием гранулем. Как правило, при болезни кошачьих царапин воспалительный процесс ограничивается поражением региональных лимфоузлов. Появление защитных антител останавливает инфекционный процесс и больной выздоравливает.

Клинические проявления:

- инкубационный период от 3 до 20 дней;
- на месте царапины образуется безболезненная папула, которая превращается в везикулу, пустулу, язвочку, корочку;
- первичный аффект сохраняется до нескольких месяцев;

– через 3–4 недели после внедрения возбудителя у всех больных развивается регионарный лимфаденит без лимфангита – это дифференциальный признак болезни;

– чаще поражаются локтевые, подмышечные и шейные лимфоузлы;

– лимфатические узлы увеличиваются до 3–5 см в диаметре и более;

– при пальпации лимфатические узлы болезненные, не спаянные с окружающими тканями;

– лимфатические узлы нагнаиваются у половины больных.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования: биоптаты папулы, лимфатического узла, кровь;

б) методы исследования:

– бактериоскопия мазков крови – обнаружение возбудителя в эритроцитах;

– бактериологический – посев крови на кровяной агар;

– гистологический – изучение биоптата папулы или лимфатического узла;

– молекулярно-генетическое исследование ДНК возбудителя из биоптата папулы или лимфатического узла с помощью ПЦР;

– серологическая диагностика – РНИФ, ИФА.

6.1.10. Микробиология инфекционных поражений, вызванных микоплазмами

Микоплазмозы – это антропонозные бактериальные инфекции, вызываемые микоплазмами, которые в зависимости от вида возбудителя, поражают органы дыхания, мочеполовую систему или суставы.

Возбудители – *Mycoplasma pneumoniae* (рис. 9), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma arthritidis*.

Морфология. У микоплазм отсутствует ригидная клеточная стенка и ее предшественники. Они не окрашиваются по Граму. Размножаются почкованием и сегментацией с распадом на гранулы или бинарным делением. Не образуют спор. Неподвижны. Аэробы. Микоплазмы являются самыми мелкими прокариотами. Тело микоплазм покрыто трехслойной «объединяющей» мембраной, выполняющей функции собственно цитоплазматической мембраны и клеточной стенки. Паразитируют на

мембране клеток эукариот. Это мембранные паразиты. В настоящее время установлено, что некоторые виды микоплазм могут проникать в клетку и располагаться в цитоплазме или перинуклеарном пространстве – «фьюзогенные микоплазмы».

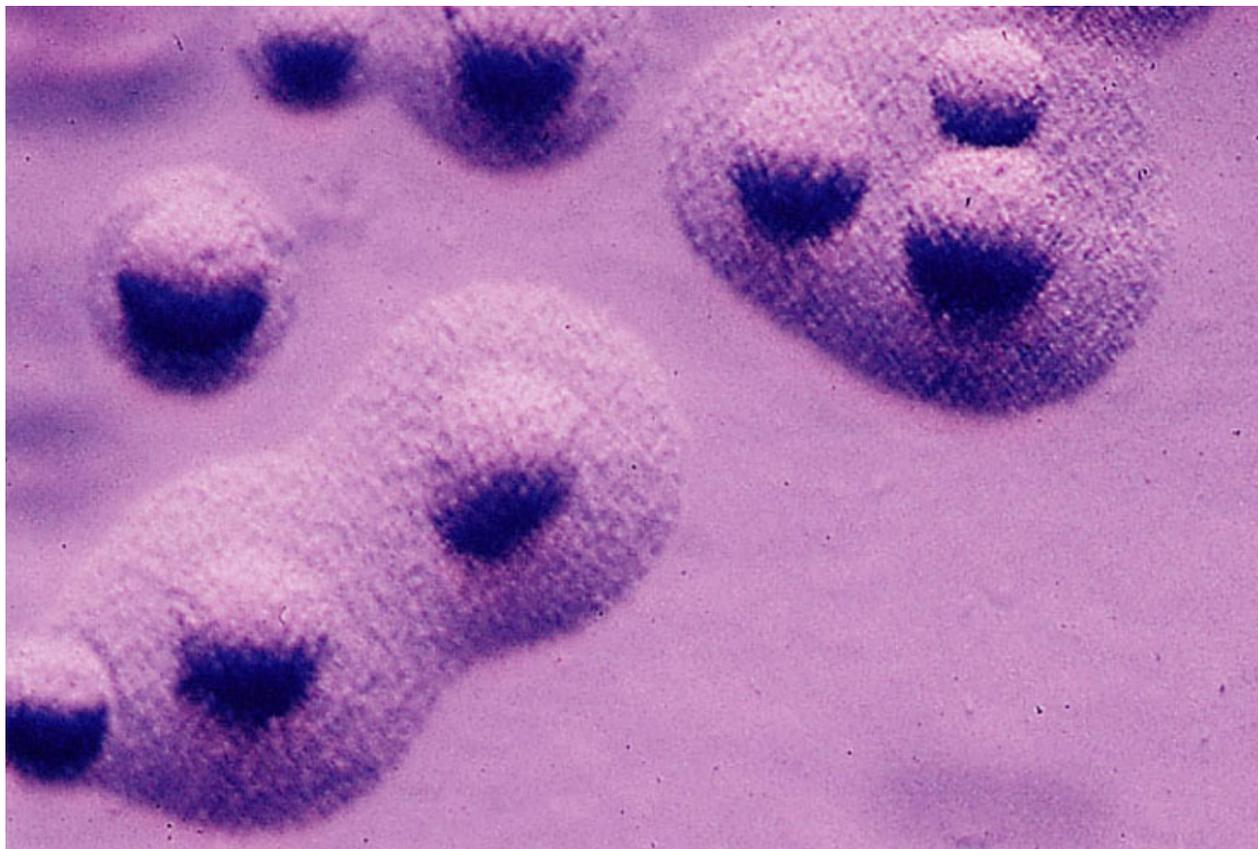


Рис. 9. *Mycoplasma pneumoniae* (<https://vaccineresistancemovement.org/?p=14822>)

Антигенные свойства. Возбудитель культивируется на искусственных питательных средах, различных культурах клеток и в куриных эмбрионах. Клетка имеет характерную стеблевидную структуру на одном из полюсов. В этой структуре расположен актиноподобный белок, что обуславливает возможность движения клетки. Главный адгезин – Р1. Антигены гликопротеидной природы перекрестно реагируют с тканями легкого, печени и мозга человека.

В антигенном отношении вид имеет видоспецифический антиген, отсутствующий у других микоплазм.

Культуральные свойства. Требовательны к питательным средам: для культивирования в них должен быть добавлен трипсинизированный перевар говяжьего сердца, обогащенный сывороткой крови лоша-

ди, дрожжевым экстрактом, аргинином, глюкозой. Температура культивирования – 37 °С в течение 48–96 часов.

При выращивании на жидких питательных средах образуется большое количество различных морфологических форм; при выращивании на плотных питательных средах – характерные колонии, напоминающие «яичницу-глазунью», круглые с зернистой поверхностью и втянутым темным центром, плотно спаянные со средой.

Геном микоплазм представлен двуцепочечной молекулой ДНК.

Факторы патогенности:

1. Способность адсорбироваться на рецепторах клеток хозяина и взаимодействовать с ними. Основным адгезином является белок Р1, который способен взаимодействовать с сиалогликопротеиновым комплексом мембраны клетки-хозяина. Микоплазмы имеют и другие адгезины: Р90кД, Р4кД.

2. Экзотоксины. У *Mycoplasma pneumoniae* выявлен нейротоксин, с чем связывают частое осложнение перенесенной микоплазменной пневмонии, заключающееся в повреждении нервной системы.

3. Эндотоксины оказывают повреждающее действие на эпителий респираторного и дыхательного трактов.

4. Гемолизины вызывают бета-гемолиз эритроцитов человека.

5. Наличие ферментов: нейраминидазы, протеазы, ДНК-полимераза, нуклеазы.

Резистентность. Устойчивость к факторам внешней среды. Микоплазмы устойчивы к действию сульфаниламидов, пенициллину и стрептомицину. Погибают в дистиллированной воде и при температуре выше 40 °С.

Клинические проявления. Микоплазмы играют существенную роль в патологии человека. Вызываемые ими заболевания – микоплазмозы.

Клиника их разнообразна, но выделяют основные формы:

- респираторный микоплазмоз – поражение легких;
- урогенитальный микоплазмоз – поражение мочеполовых путей;
- суставной микоплазмоз – поражение суставов.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования – в зависимости от клинической формы;

2) методы исследования:

– бактериологическое исследование – метод основан на выделении и идентификации чистой культуры возбудителя;

- иммуноиндикация и иммуноидентификация – реакция, иммунофлюоресценции (материал для исследования – мазки, отпечатки тканей);
- серодиагностика – выявление антител методом ИФА и реакции непрямой гемагглютинации.
- молекулярно-генетические методы исследования: ДНК-зондирование, ПЦР.

6.1.10.1. Респираторный микоплазмоз

Респираторный микоплазмоз может протекать в виде двух основных клинических форм.

Первая форма – ограниченная инфекция верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит, фарингит, ларинготрахеит, трахеит и бронхит.

Вторая форма – первичная пневмония. Протекает по типу атипичной пневмонии.

Микоплазменная пневмония. Возбудитель острых респираторных заболеваний и атипичных первичных пневмоний человека – *M. pneumoniae* рассматривается как патогенный вид. Основные биологические и морфологические свойства типичны для рода *Mycoplasma*. В антигенном отношении *M. pneumoniae* имеет видоспецифический антиген, отсутствующий у других микоплазм.

Основными факторами вирулентности *M. pneumoniae* являются капсулоподобное вещество, эндотоксин, гемолизин и адгезин.

Доказано, что у *M. pneumoniae* есть белки, обладающие свойствами суперантигена, которые вызывают поликлональную активацию лимфоцитов. Это подтверждает, что гиперстимуляция Т- и В-лимфоцитов вызывает иммунные перестройки.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больной человек, носитель;
- путь передачи – воздушно-капельный;
- восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Респираторный микоплазмоз – малоконтагиозное заболевание, поэтому для заражения требуется тесное и длительное общение с источником инфекции. Этим и обуславливается более высокая заболеваемость в организованном коллективе. Болеют чаще дети от 1 года до 3 лет.

Этиопатогенез. *Mycoplasma pneumoniae* обладает тропизмом к базальной мембране мерцательного эпителия дыхательных путей. Укрепившись на эпителии, возбудитель поражает слизистую оболочку всех отделов дыхательного тракта с развитием в них периваскулярных и перибронхиальных воспалительно-инфильтративных процессов, тромбозов артериол и венул. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к блокаде механизмов мукоцилиарного клиренса, приводящее к гибели эпителиальных клеток воздухоносных путей. Результатом этих процессов является развитие местных воспалительных реакций, происходящих в бронхах и подлежащей ткани. При дальнейшем развитии болезни в процесс вовлекаются альвеолы, присоединяются диссеминированные поражения, протекающие с развитием артрита, менингоэнцефалита, гемолитической анемии и кожных проявлений.

Клинические проявления:

- начало острое, с повышением температуры и ознобом;
- лихорадка длится чаще от 5 до 10 дней;
- слабость, головная боль;
- ломящие боли во всем теле;
- длительный изнуряющий кашель, вначале сухой, затем переходящий во влажный с отделением слизистой мокроты;
- дыхание в легких ослабленное;
- в легких вначале сухие, затем влажные мелкопузырчатые хрипы;
- укорочение перкуторного звука над очагом воспаления;
- могут появиться боли в груди, что свидетельствует о развитии плевропневмонии.

При респираторном микоплазмозе как осложнение могут развиваться синуситы, плеврит, тромбофлебит, реже – моноартрит, перикардит, миокардит и гепатит. Может возникнуть множественный эрозивный эктодерматоз, сопровождающийся сильной лихорадкой, при этом везикулярные и папулезные поражения распространяются по всему телу (синдром Стивена – Джонсона). Из везикул выделяют *Mycoplasma pneumoniae*.

В течении микоплазменной пневмонии может произойти гемолиз эритроцитов, что приводит к развитию гемолитической анемии.

Поражения ЦНС проявляются в виде энцефалита, менингита, полиневрита.

Материал для исследования: мокрота, слизь из глотки, плевральная жидкость, смывы с поверхности бронхиол, кровь.

6.1.10.2. Мочеполовой микоплазмоз

Возбудителями этих заболеваний являются *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. В последние годы установлено, что наиболее патогенными для человека являются *Mycoplasma genitalium*.

Эпидемиология:

- источники инфекции – больной человек, бактерионоситель;
- пути передачи:
 - половой (основной путь передачи инфекции);
 - контактно-бытовой (через предметы обихода);
 - артифициальный (через медицинское оборудование и при медицинских манипуляциях);
- восприимчивый коллектив – взрослые и дети, но преимущественно молодые люди.

Этиопатогенез. *Ureaplasma urealyticum* – комменсал урогенитальной системы человека. Микроорганизм способен к адгезии не только на эпителиальных клетках уретры, но и на фибробластах и эритроцитах человека. Патогенность *Ureaplasma urealyticum* связана прежде всего с массивной контаминацией (выше 10^4 КОЕ), что приводит к развитию воспалительного процесса.

Микоплазменная и уреаплазменная инфекции могут быть причиной бесплодия, различной патологии беременности (выкидыши, преждевременные роды, мертворождения плода) и новорожденных. Инфицирование микоплазмами верхних отделов генитального тракта (цервикального канала, эндометрия, фаллопиевых труб) осуществляется сперматозоонами – носителями микоплазм. Проникнув внутрь, микоплазмы вызывают воспалительные процессы, нарушают овогенез, препятствуют оплодотворению, обуславливают женское бесплодие. Установлена роль микоплазм и уреаплазм в развитии хронических и рецидивирующих воспалительных процессов. Возможна генерализация процесса. Микоплазмы проникают в костный мозг, лимфатические узлы, ткани легкого, ткань яичек и предстательной железы.

В настоящее время рассматривается роль микоплазм (*M. fermentas*, *M. penetrans*) как оппортунистической инфекции на течение ВИЧ-ин-

фекции. *Mycoplasma fermentas* выделена из мочи всех ВИЧ-инфицированных и к ней же обнаружены антитела.

Клинические проявления.

В табл. 12 отражены некоторые особенности течения инфекций урогенитального тракта микоплазменной этиологии у мужчин.

Таблица 12

Некоторые особенности течения инфекций урогенитального тракта микоплазменной этиологии у мужчин

Нозологическая форма	Клинические проявления
Микоплазменный уретрит	Воспаление слизистой мочеиспускательного канала: – зуд в области мочеиспускательного канала; – жжение, усиливающееся при мочеиспускании; – болезненность при мочеиспускании и половых контактах, усиливающаяся при эякуляции
Микоплазменный простатит	Воспаление предстательной железы: – болезненность в области промежности; – снижение потенции; – болезненность в соответствующей области при половых контактах
Микоплазменный орхит	Воспаление яичек – болезненность в области мошонки, усиливающаяся при надавливании
Мужское бесплодие	На фоне поражения простаты и яичек нарушаются качественные и количественные показатели спермограммы

В табл. 13 представлены некоторые особенности течения инфекций урогенитального тракта микоплазменной этиологии у женщин.

Таблица 13

Некоторые особенности течения инфекций урогенитального тракта микоплазменной этиологии у женщин

Нозологическая форма	Клинические проявления
Микоплазменный уретрит	Воспаление слизистой мочеиспускательного канала – жжение, зуд, рези в мочеиспускательном канале, усиливающиеся при мочеиспускании

Нозологическая форма	Клинические проявления
Микоплазменный вагинит	Воспаление слизистой влагалища связано с повреждающим действием, которое оказывают микоплазмы на эпителий слизистой влагалища: – зуд и жжение в соответствующей области; – обильные слизисто-гнойные выделения, имеющие неприятный запах; – болезненность при половых контактах
Микоплазменный эндометрит	Воспаление эндометрия: – дискомфорт и болезненность в нижней части живота; – кровянистые выделения в межменструальный период; – бесплодие, спонтанный выкидыш на раннем сроке беременности
Микоплазменный сальпингит	Воспаление придатков матки: – воспаление маточных труб; – отечность слизистой маточных труб; – закупорка, приводящая к трубному бесплодию
Женское бесплодие	Результат эндометрита или сальпингита. Нарушение процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки в ткани матки. Окклюзия просвета трубы, приводящая к тому, что яйцеклетка не достигает матки, а сперматозоиды не достигают яйцеклетки

Материал для исследования:

– у женщин – мазки или соскобы из уретры, канала шейки матки, больших вестибулярных желез;

– у мужчин – отделяемое уретры, первая порция мочи, секрет предстательной железы, сперма.

6.1.10.3. Суставная форма микоплазмоза

Из синовиальной жидкости и ткани суставов при ревматоидном артрите выделяют *M. arthritidis*, *M. fermentas*, *U. urealyticum*.

Эпидемиология:

а) источник инфекции – больной человек, носитель;

б) пути передачи:

- воздушно-капельный;
- половой;
- эндогенный;

в) восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Микоплазмы, вызывающие суставные поражения, запускают аутоиммунные процессы, результатом которых является длительная персистенция возбудителя в организме. Скапливаясь в большом количестве, микоплазмы аккумулируются в суставных хрящах и костном мозге и в дальнейшем при эндогенной активации становятся источником реинфекции.

Патогенез суставных поражений может быть связан с тем, что вырабатываемые на микоплазмы антитела перекрестно реагируют с антигенами тканей организма (например, *M. arthritidis* имеет перекрестно реагирующие антигены с хондроцитами макроорганизма). При этом развиваются аутоиммунные процессы, приводящие к повреждению хрящевой ткани.

Клинические проявления:

- инкубационный период до 30 дней;
- чаще микоплазмы поражают коленные и голеностопные суставы, реже фаланговые, тазобедренные, плечевые и локтевые;
- начало острое;
- температура тела чаще субфебрильная, но может быть и высокой;
- боль в области сустава;
- припухлость сустава;
- кожа над суставом горячая на ощупь.

Материал для исследования: кровь, суставная жидкость.

6.1.11. Микробиология инфекционных поражений, вызванных *Ehrlichia spp.*

Эрлихиоз – риккетсиоз, характеризующийся лихорадкой, явлениями интоксикации, миалгией и артралгией и появлением экзантемы у части больных.

Классификация эрлихий:

Геногруппа 1: *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia ruminantum*.

Геногруппа 2: *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platus*.

Геногруппа 3: *Neorickettsia sennetsu* и *Neorickettsia risticii*.

Эрлихии – это облигатные внутриклеточные паразиты, поражающие моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты. Мононуклеарный эрлихиоз вызывают *Ehrlichia chaffeensis*, гранулоцитарный эрлихиоз вызывает *Anaplasma phagocytophilum*.

Морфология. Клетки эрлихий чаще сферической формы. Размножаются бинарным делением. Имеют хорошо выраженную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану и внутриклеточные скопления. Внутриклеточные скопления эрлихий напоминают ягоды малины (морлу)

Антигенное строение. Выявлено семь основных протеинов с различной молекулярной массой и минорный белок, обладающие антигенными свойствами.

Культуральные свойства. Культивируются в культуре клеток: макрофагоподобных (линия собачьих макрофагов ДН82) или эпителиоподобных (линии эндотелиальных клеток человека, клетки VERO, HeLa).

Факторы патогенности: в качестве фактора патогенности рассматривается формирование «спороподобных» корпускул; выход из клетки-мишени путем «почкования» с последующим заражением прилегающих соседних клеток эндотелия; адгезины клеточной стенки.

Резистентность. Эрлихии кислотоустойчивы, чувствительны к влиянию факторов внешней среды.

Эпидемиология:

– источник инфекции – собаки, кошки, лошади, олени, антилопы, козы, овцы и приматы;

– путь передачи – трансмиссивный (передаются клещами во время укуса);

– восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. При моноцитарной и гранулоцитарной формах на начальной стадии инфекции возбудитель внедряется в организм через кожу. После укуса инфицированного эрлихиями клеща возбудитель проникает в подлежащие ткани, попадает в кровь и гематогенным путем разносится по всему организму. Размножение эрлихий происходит в моноцитах и гранулоцитах периферической крови и в тканевых макрофагах, вызывая их гибель. В ходе процесса поражаются макрофаги селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга. В этих органах формируется миелоидная гипоплазия, развивается желудочно-ки-

шечное и легочное кровотечение, происходит изменение уровня печеночных трансаминаз.

Клиника. Начало болезни острое. По клиническим симптомам напоминает легкую форму пятнистой лихорадки Скалистых гор, но при этом реже отмечается экзантема. У больных наблюдаются мышечные боли, боли в суставах, головная боль, могут быть тошнота и рвота. Температура повышается до 38–40 °С, печень и селезенка увеличены.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования – кровь;

б) методы исследования:

– микроскопия мазков периферической крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, дает положительный результат в острой фазе заболевания;

– серодиагностика – выявление специфических антител в титре 1 : 80 и выше, используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции или ИФА, иммуноблоттинг; нарастание титра антител происходит на второй неделе заболевания, а у переболевших антитела могут сохраняться до двух лет;

– молекулярно-генетическая диагностика методом ПЦР.

6.1.12. Микробиология инфекционных поражений, вызванных *Orientia tsutsugamushi*

Лихорадка цуцугамуши – острый риккетсиоз, типичный природно-очаговый зооантропоноз клещевой группы, характеризующийся наличием первичного аффекта, лимфаденопатии и макулопапулезной сыпи.

Морфология. Возбудитель имеет кокковидную или палочковидную форму, Гр(–), при окраске по Романовскому – Гимзе приобретает пурпурный цвет, обнаруживается в цитоплазме мононуклеарных клеток и не проникает в ядро. Имеет ригидную оболочку, в цитоплазме – гранулы. В клеточной стенке отсутствует пептидогликан.

Антигенное строение. Выделяют три серологических типа возбудителя.

В антигенном отношении отдельные штаммы отличаются друг от друга.

Антигены: первый – растворимый, второй – корпускулярный. Имеется общий антиген с протеом ОХ₁₉.

Культуральные свойства. Культивируются в желточном мешке, культуре тканей млекопитающих, хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона. Вырабатывают эндотоксин.

Факторы вирулентности. Липополисахарид клеточной стенки, поверхностные белки, фосфолипаза А₂, гемолизины, токсины, фимбрии, пили.

Резистентность. Возбудители устойчивы к действию внешних факторов, высушиванию, длительно сохраняются во внешней среде. Выдерживают действие ультрафиолетовых лучей.

Эпидемиология:

- источник инфекции – личинки краснотелковых клещей;
- резервуар – грызуны, насекомоядные;
- путь передачи – трансмиссивный;
- восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Заражение происходит через кожу при укусе шестиногих личинок краснотелковых клещей. На месте укуса формируется аффект в виде местного очагового поражения кожи. Затем из первичного очага риккетсии продвигаются по лимфатическим сосудам и возникают лимфангиты и регионарные лимфадениты. Потом риккетсии попадают в кровь, в эндотелий сосудов, где и размножаются. Возникают очаговые васкулиты и периваскулиты в различных органах человека.

Клинические проявления. Инкубационный период длится от 5 до 21 дня. После укуса инфицированной личинкой сразу же начинается развитие первичного аффекта – возникает участок воспалительного инфильтративного поражения кожи. Вначале наблюдается уплотнение и покраснение участка кожи диаметром от 0,3 до 1 см, с последующим увеличением до 2–3 см. На его верхушке появляется везикула, которая вскрывается и превращается в язвочку диаметром 2–6 мм с зоной гиперемии.

Быстро повышается температура тела, отмечается озноб или познабливание.

Лихорадка цуцугамуши отличается от других риккетсиозов развитием генерализованной лимфаденопатии после появления регионального лимфаденита.

У больного наблюдаются симптомы интоксикации: общая слабость, высокая температура, головная боль, бессонница. Пациента беспокоят сильные боли во всем теле и особенно в пояснице.

В первые 2–3 дня болезни появляются гиперемия кожи лица и шеи, инъекция сосудов склер, упорный кашель и затем – увеличение размеров печени и селезенки.

В начальный период больного беспокоит брадикардия, а при развитии миокардита – тахикардия.

При поражении ЦНС нарушается сознание, могут быть галлюцинации, общий тремор, мышечные подергивания и судороги.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования – кровь;

б) методы исследования:

– серологическая диагностика (реакция агглютинации с протеом ОХк, РСК, Elase);

– ПЦР-диагностика;

– биологический метод (заражение белых мышей).

**6.1.13. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных *Chlamydia spp.***

Хламидиозы – группа антропонозных и зоонозных инфекций, вызываемых хламидиями, характеризующихся острым или хроническим течением с поражением внутренних органов, лимфатических узлов, глаз, суставов и воспалительными гранулематозными процессами на слизистых оболочках.

Возбудители – хламидии, относятся к самостоятельному порядку *Chlamydiales* семейству *Chlamydiaceae*, включающему два рода: *Chlamydophila* и *Chlamydia*.

Род *Chlamydophila* включает следующие виды: *Chlamydophila pneumoniae* и *Chlamydophila psittaci*. Род *Chlamydia* вид *Chlamydia trachomatis*, который делится на два биовара. Первый биовар – трахомы и паратрахомы. Он делится на серовары, из которых А, В, Ва, С являются возбудителями трахомы. Серовары от Д до К (генитальные) – причина урогенитального хламидиоза (негонококковый уретрит) и его экстрагенитальных осложнений (болезнь Рейтера). Серовары L₁, L₂, L₃ вызывают венерическую лимфогранулематому.

Широкое распространение хламидийной инфекции обусловлено увеличением количества L-форм и персистентных форм *Chlamydia*

trachomatis, которые устойчивы к противохламидийным антибиотикам. Данная инфекция отличается бессимптомным течением, кроме того, с ней ассоциирован ряд социальных факторов.

Морфология. *Chlamydia spp.* – Гр(–), кокковидные, неподвижные облигатные внутриклеточные энергетические паразиты. Хламидии полиморфны, что связано с особенностями их репродукции. Они имеют уникальный цикл размножения, заключающийся в чередовании элементарных и ретикулярных телец.

Элементарные тельца – это зрелая форма, которая обладает инфекционностью, она имеет электронноплотный нуклеоид, обеспечивающий устойчивость к факторам внешней среды и действию антибактериальных препаратов. Такая инфекционная частица прикрепляется к поверхности мембраны и путем эндоцитоза проникает в клетку хозяина. Вокруг этой частицы образуется вакуоль. Находясь внутри вакуоли, инфекционная частица увеличивается в размере и превращается в инициальное (ретикулярное тельце), лишенное электронноплотного нуклеоида.

Внутри мембранной вакуоли тельце увеличивается в размере, превращается в промежуточную форму и начинает интенсивно многократно делиться. В результате вся полость вакуоли заполняется большим количеством мелких, вновь образованных при делении частиц. Эти частицы – элементарные тельца – выходят из клетки хозяина и инфицируют другие клетки. Такой цикл развития продолжается до 72 часов.

Существуют персистентные формы хламидий. Эта метаболически неактивная форма устойчива к действию антибиотиков и антител, что позволяет им длительно (годами) находиться в организме. Покоящиеся формы не размножаются и могут долгое время пребывать в стабильно высокой концентрации, а при изменении условий существования быстро реверсировать в исходные ретикулярные формы с последующим преобразованием в элементарные тельца.

Строение клеточной стенки хламидий имеет особенности:

- она представляет собой двуслойную мембрану, ограниченную периплазматическим пространством;
- не содержит N-ацетилмурамовой кислоты, которая является основным компонентом пептидогликана;
- ригидность клеточной стенки связана с наличием пептидов, которые перекрестно сшиты пептидными мостиками;

– в состав клеточной стенки входят гликолипиды, аналогичные липополисахаридам наружной мембраны клеточной стенки Gr(–)-бактерий.

Антигенная структура:

1. Общий, групповой, родоспецифический антиген, представленный термостабильными липополисахаридами (LPS-эндотоксин).

2. Видоспецифический и типоспецифический антигены, позволяющие подразделять хламидии на серовары.

3. Основной белок наружной мембраны МОМР (ОМП-1) – это структурный белок, который формирует мембранные поры (порины).

4. Общий протеин наружной мембраны (ОМП-2).

5. Белок теплового шока хламидий hsp60.

Chlamydia spp. способна переходить в L-формы, что является одним из механизмов развития персистирующей инфекции, которая протекает латентно и сложна в диагностике. Установлено, что патогенез хламидийной инфекции связан с изменениями, происходящими в антигенном составе клеточной стенки возбудителя, а именно с уменьшением на ее поверхности МОМР и LPS и в тоже время увеличением экспрессии hsp60.

Культивирование. Хламидии – это патогенные бактерии, которые являются облигатными внутриклеточными энергетическими паразитами. Они не способны самостоятельно аккумулировать и использовать энергию.

Культивируются хламидии в желточном мешке развивающихся куриных эмбрионов, в организме чувствительных животных и в культурах клеток HeLa, M₁Co₂, Hep2. Оптимальная температура культивирования +35 °С. Это облигатные внутриклеточные паразиты, поэтому на питательных средах они не растут.

Факторы патогенности: белки наружной мембраны, определяющие адгезивные свойства, эндотоксин, белок теплового шока.

Резистентность. Возбудители хламидиозов неустойчивы во внешней среде, чувствительны к действию высокой температуры и быстро погибают при высушивании. При комнатной температуре инфекционная активность возбудителей снижается через 5–7 суток. Низкая температура (–20 °С) способствует длительному сохранению инфекционных свойств возбудителей. Хламидии быстро погибают под воздействием ультрафиолетового облучения.

Методы обнаружения хламидий:

1. Микроскопический метод. В основе микроскопического метода лежит обнаружение цитоплазматических включений в клетках эпите-

лия, окрашенных по Романовскому – Гимзе. При этом элементарные тельца хламидий окрашиваются в розовый цвет, а ретикулярные тельца – от голубого до синего. В случае положительного результата, полученного методом микроскопии, необходимо провести культуральное исследование.

2. Культуральное исследование. Классическим методом диагностики хламидиоза является культуральное исследование. Для выделения возбудителя используют клетки M_cCoу, эпителиальные оболочки клеточного мешка куриного эмбриона, клетки HeLa 229, культуры клеток детенышей хомяка ВНК 21.

Преимуществом этого метода является возможность обнаружить живые размножающиеся хламидии. Длительность культивирования варьирует от 4 до 7 дней.

3. Прямая иммунофлюоресценция. Для постановки ПИФ используют моноклональные антитела к различным антигенам хламидий:

– основному белковому антигену наружной оболочки хламидий (МOMP);

– липополисахаридному антигену.

Этот метод может быть использован для исследования материала, полученного как инвазивным, так и неинвазивным путем.

4. Иммуноферментный анализ. Это прямой метод детекции возбудителя хламидиоза. Преимущество использования ИФА заключается в возможности исследования большого количества образцов, быстроте получения результата.

5. Метод молекулярной гибридизации. Преимущества метода заключаются в возможности анализа большого количества клинических образцов, в связи с чем его чаще используют для скрининга, особенно при исследовании клинического материала, полученного неинвазивным путем. Этот метод не требует живого возбудителя, что существенно влияет на результаты анализа.

6. Метод амплификации нуклеиновых кислот. При наличии соответствующих тест-систем возможно проводить одновременное определение хламидий и гонококков.

7. Серодиагностика. Обнаружение антител имеет ограниченную диагностическую ценность. Для этих анализов используют РСК и РНГА. Разработаны тест-системы для ИФА с целью обнаружения IgA, IgM, IgG к *Chlamydia spp.*

6.1.13.1. Респираторный хламидиоз

Респираторный хламидиоз (пневмохламидиоз) – антропонозное заболевание, характеризующееся острым началом, лихорадкой и преимущественным поражением органов дыхания.

Возбудитель – *Chlamydophila pneumoniae*.

Имеет ряд отличий от других хламидий:

- низкая степень гомологии ДНК (имеет слабое генетическое родство с другими хламидиями – 10%);
- размножаются только в клетках линий *Hela* и *Hep2*;
- способны индуцировать цилиостаз ресничек мерцательного эпителия;
- в отличие от других хламидий форма элементарных телец грушевидная или копьевидная за счет расширенного периплазматического пространства.

Chlamydophila pneumoniae представлена тремя биоварами:

- TWAR (Taiwan Acute Respiratory) – вызывает респираторный хламидиоз у человека;
- Koala – патогенный для кошек;
- Equine – конский биовар.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больные люди с манифестными и бессимптомными формами заболевания;
- путь передачи – воздушно-капельный;
- восприимчивый коллектив: восприимчивость к инфекции высокая как у детей, так и у взрослых; наибольшая заболеваемость отмечается среди лиц 20–49 лет.

Этиопатогенез. *Chlamydophila pneumoniae* – внутриклеточный паразит, который может долго персистировать в клетках эпителия лимфоузла, способствует возникновению аллергии, обуславливает тяжелое течение заболеваний легких.

Возбудитель проникает в легкие человека через верхние дыхательные пути. Он обладает тропизмом к эпителиоцитам дыхательных путей, эпителию бронхов, бронхиол, альвеолярным макрофагам, моноцитам, эндотелиальным клеткам сосудов, что приводит к воспалению верхних отделов респираторного тракта и легких (фарингит, бронхит, синусит, пневмонии).

У *Chlamydophila pneumoniae* (в отличие от *Chlamydia trachomatis*) установлена способность индуцировать цилиостаз ресничек мерцательного бронхиального эпителия. Эта цилиостатическая активность сохраняется в течение 48 часов и исчезает только под воздействием высоких температур (56 °С). Элементарные тельца своими заостренными концами прикрепляются к эпителиальным клеткам респираторного тракта.

Возможны два пути проникновения. Первый путь: тканевые макрофаги фагоцитируют хламидии с помощью псевдоподий. Второй путь: чувствительные клетки инвагинируют участки плазмоллемы с адсорбированными элементарными тельцами в цитоплазму, в результате чего образуются фагоцитарные вакуоли, содержащие тельца. При внедрении в легочную ткань они размножаются и вызывают гибель клеток, что приводит к развитию тяжелого воспаления легких. Токсины, выделяемые хламидиями, и продукты распада клеток макроорганизма вызывают патологические изменения в различных органах и системах. Инфицированные клетки 48–72 часа способны инфицировать новые клетки, вызывая распространение возбудителя по организму.

В настоящее время возбудители удалось обнаружить в склеротических бляшках коронарных артерий и аорты, что, возможно, указывает на их роль в возникновении бронхиальной астмы, артритов и сердечно-сосудистых заболеваний.

Клинические проявления. Считается, что от 5 до 15% внебольничных пневмоний вызывают *Chlamydophila pneumoniae*. Возбудитель обладает тропизмом к эпителию респираторных путей, вызывая бронхопневмонии. Основная клиническая форма болезни – мелкоочаговая пневмония. Может протекать в форме бессимптомного носительства. При этом хламидии скапливаются в верхних дыхательных путях респираторного тракта.

Материал для исследования: отделяемое носоглотки; мокрота; биопсийный материал.

6.1.13.2. Венерическая лимфогранулема

Венерическая лимфогранулема (лимфогранулематоз паховый) – хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся возникновением на наружных половых органах безболезненной, быстро эпи-

телизирующей эрозии с последующим развитием регионарного лимфаденита, распадом лимфатических узлов с образованием язв и свищей.

Возбудитель венерической лимфогранулемы – *Chlamydia trachomatis* сероваров L₁, L₂, L₃.

Эпидемиология:

– источник инфекции: хронические больные с поражением половых органов, прямой кишки и люди с бессимптомной формой заболевания;

– путь передачи – половой;

– восприимчивый коллектив – преимущественно лица молодого возраста.

Этиопатогенез. Входными воротами является слизистая мочеполовых органов и редко глаза (конъюнктивит).

Заболевание проходит циклами:

– появление первичных признаков инфекции (паховый синдром) – это первичные высыпания на коже и / или слизистых оболочках, чаще безболезненные;

– поражение регионарных (паховых или бедренных) лимфоузлов;

– генерализация процесса на промежность и перианальную область.

Клинические проявления инфекции зависят от локализации возбудителя, которая различна у мужчин и женщин. Инкубационный период заболевания длится от 3 до 30 дней.

У мужчин первичные поражения чаще всего возникают на головке полового члена, реже в мочеиспускательном канале или на коже паховой области.

У женщин первичные поражения возникают во влагалище или на половых губах, реже на шейке матки.

В первичный период поражения половых органов могут иметь вид папул, пустул, поверхностных язвочек, эрозий, которые возникают на месте внедрения возбудителя. Очаг быстро эпителизируется и не оставляет рубца. Этот период часто является кратковременным, и инфекция может не привлекать внимание инфицированных лиц.

Вторичный период наступает через 4–6 недель после появления первичного очага – это стадия пахового бубона. Она является следствием генерализации инфекции. В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы, которые немного уплощаются, часто сливаются между собой, образуют инфильтрат, распространяющийся на подкожную клетчатку. Инфильтрат увеличивается в размерах, кожа над ним становится синюшной. Чаще бубоны заживают без осложнения, но иногда

прогрессируют с образованием хронических свищей, из которых выделяется большое количество густого гноя.

Третичный период констатируется через несколько лет (до 3 лет) от начала заболевания. В этот период процесс распространяется на область промежности и перианальную область, что приводит к развитию проктита.

Развиваются тяжелые деструктивные изменения в лимфатических узлах, окружающих тканях, увеличиваются печень и селезенка. Дальнейшая генерализация процесса приводит к тяжелым поражениям ЦНС (менингит), сердца (миокардит), легких (плеврит), кожи (узловая эритема).

Материал для исследования: гнойное отделяемое, биоптаты пораженных участков, аспираты лимфоузлов, соскобы цилиндрического эпителия цервикального канала шейки матки и уретры.

6.2. Микробиология новых и вновь возникающих инфекций вирусной этиологии

6.2.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусом семейства *Bornaviridae*

Болезнь Борна – медленно прогрессирующая дегенеративная энцефалопатия, протекающая с поражением ЦНС.

У людей вирус Борна ассоциирован с шизофренией, маниакально-депрессивным синдромом и синдромом хронической усталости.

Возбудитель. Вирус Борна входит в порядок *Mononegavirales*, класс *Vertebratoviri*, семейство *Bornaviridae*, род *Bornavirus*.

Структура. Это одноцепочечный РНК(–)-содержащий вирус. Форма вируса округлая или овальная, размер 90–120 нм.

В составе генома вируса имеются следующие нуклеопротеины:

- белок (p40) фосфопротеин N;
- белок (p24) – активатор транскрипции;
- матричный белок (gp16);
- белок, входящий в состав оболочки (gp94);
- белок, кодирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу (p190);
- белок p10, функция которого пока еще не выяснена.

Антигенная структура близка к парамиксовирусам (вирусу кори), флавивирусам (вирусам Марбург и Эбола) и рабдовирусам (вирусу бешенства).

Культивирование. Вирус Борна размножается в различных линиях клеток, полученных из невральных и экстраневральных тканей. В культуре клеток он распространяется путем контакта от клетки к клетке, тесно связан с инфицированными клетками. Размножается в культуре клеток почки собаки и клеток Vero. Роль вируса в патологии человека доказана недавно.

Репродукция. Вирус транскрибируется и реплицируется в ядре клетки. Процесс изучен недостаточно.

Резистентность. Вирус устойчив во внешней среде, при комнатной температуре сохраняется 5–10 лет. При кипячении быстро инактивируется.

Эпидемиология:

– источник инфекции: основным естественным хозяином являются лошади, крупный рогатый скот и овцы, дикие и домашние коты, собаки и птицы из отряда страусов; возможно, что люди с врожденной болезнью Борна могут быть источником инфекции;

– пути передачи: трансмиссивный (через укусы насекомых – комаров, клещей), воздушно-капельный, вертикальный;

– восприимчивый коллектив: группой риска инфицирования являются жокеи и ветеринарные работники; вирусом Борна заражаются около 30% здоровых людей и практически 100% людей, предрасположенных к болезням типа депрессии или невроза.

Этиопатогенез. Вирус проникает в нервные клетки путем эндоцитоза, в клетке локализуется в ядре или цитоплазме (включения Иотса – Дегена), персистирует в нейронах и глиоцитах, распространяется по аксонам. Результатом персистенции вируса является нарушение передачи нервных импульсов и развитие прогрессирующей вирусной дегенеративной энцефалопатии, развитие параличей с последующим смертельным исходом. В крови больных, страдающих депрессиями, персистирует вирус Борна в высоких титрах. Вирус Борна может размножаться в ткани мозга людей и вызывать в ней деструктивные изменения:

– вирус локализуется в нервной системе, преимущественно в области гиппокампа и миндалевидного тела;

– поражает лимбическую систему мозга, может вызывать изменения в передаче нервных импульсов.

Клинические проявления:

- депрессия;
- синдром хронической усталости;
- шизофрения.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: кровь, ликвор;
- 2) методы исследования:
 - вирусологическое исследование,
 - серодиагностика проводится методами ИФА, РНГА, РИФ.
 - используют методы обнаружения РНК вируса (ОТ-ПЦР).

**6.2.2. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных вирусом рода *Metarneuvirus***

Метапневмовирусная инфекция – острая вирусная инфекция, протекающая с поражением верхних и нижних дыхательных путей, преимущественно у новорожденных и детей первого года жизни.

Возбудитель относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Metarneuvirus*.

Структура. Размер вириона колеблется от 150 до 250 нм. Геном представлен однонитевой, нефрагментированной РНК(–)-нитью.

В геноме вируса содержится шесть основных генов, которые кодируют белки вириона: нуклеокапсидный белок, Р-фосфопротеин, М-матриксный белок, F-белок слияния, Н-гемагглютинин, L-полимеразный белок.

Антигенное строение. Вирус содержит два видоспецифических антигена S – внутренний нуклеопротеин; G – антиген, наружный (протеины шиповидных отростков). Содержит два самостоятельных антигенных компонента: гемагглютинин (H-антиген) и (N-антиген) – нейраминидаза.

Культивирование вирусов. Вирус плохо реплицируется в обычных клеточных культурах. Цитопатический эффект возможен лишь в клетках почек обезьян и некоторых клеточных культурах: Vero, A-549, LLC-MK2.

Репродукция. Проникнув в организм, вирусы адсорбируются на чувствительных клетках, к которым они прикрепляются белками, рас-

положенными на шипиках суперкапсида вируса. F-белок инициирует процесс слияния суперкапсидной оболочки вируса с клеткой. На этом этапе суперкапсид «скидывает» оболочку и нуклеиновая кислота проникает в цитоплазму. Все процессы экспрессии вирусного генома происходят в цитоплазме с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Резистентность. Вирус малоустойчив во внешней среде, он быстро погибает под действием солнечных лучей, ультрафиолетовых лучей, чувствителен к эфиру. Быстро инактивируется в кислой среде, легко разрушается жирорастворителями. Устойчив к низкой температуре. В высушенном состоянии при -20°C вирус не теряет активности в течение года.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больной;
- путь передачи – воздушно-капельный;
- восприимчивый коллектив – высоко восприимчивы дети первого года жизни.

Эпидемиологический мониторинг показал, что к пятому году жизни почти все дети имеют антитела к вирусу.

Этиопатогенез. Изучен недостаточно. Имеются данные о прямом инфицировании эпителиоцитов дыхательных путей, что сопровождается дегенерацией, некрозом, повышенным содержанием нейтрофилов и усиленной продукцией слизи. Проявляются локальные геморрагии, приводящие к изменению перибронхиальной лимфоидной ткани, внутриальвеолярному накоплению макрофагов, хроническим воспалениям дыхательных путей.

Специфические антитела в сыворотке крови людей появляются на 14-е сутки, максимального значения достигает их уровень на 28-е сутки.

Клинические проявления. Инфекция характеризуется широким диапазоном клинических проявлений – от инаппарантных и легких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта, которое проявляется в виде бронхитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни. Появляется одышка, гипоксия, дыхательная недостаточность.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: мокрота, носоглоточный смыв, ткань легкого;
- 2) методы исследования:
 - ОТ-ПЦР,

– серологическим подтверждением перенесенного заболевания является четырехкратное и более повышение титров антител, выявляемое в непрямом методе флюоресцирующих антител.

6.2.3. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусом семейства *Reoviridae*, рода *Rotavirus*

Ротавирусная инфекция – острая антропонозная вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, при котором происходит поражение слизистых оболочек тонкой кишки и ротоглотки.

Возбудитель относится к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus*.

Семейство *Reoviridae*, в состав которого входят несколько родов: род *Orthoreovirus*, *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Rotavirus* (рис. 10).

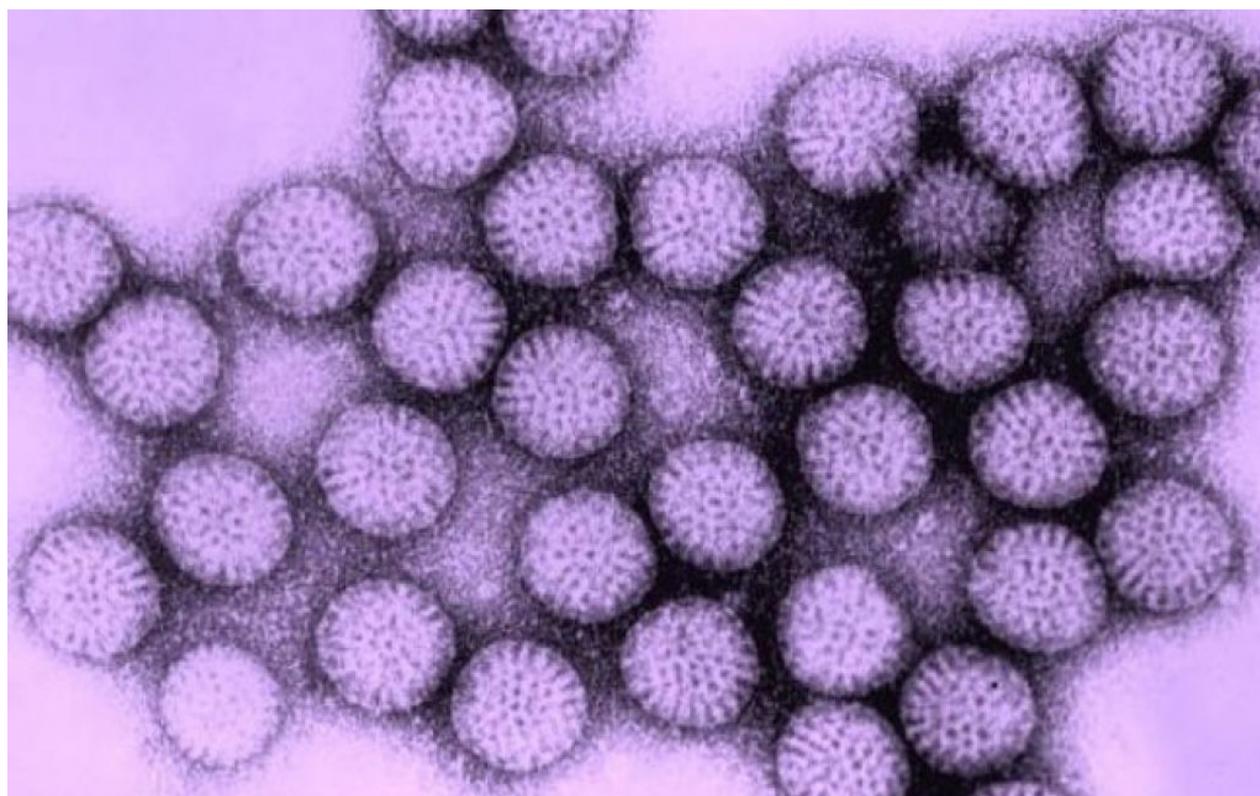


Рис. 10. Rotavirus (<https://www.asianscientist.com/2015/01/in-the-lab/rotaviruses-blood-group-antigens/>)

Структура. Вирион ротавирусов имеет сферическую форму, размер до 70 нм. Геном представляет двунитевую, фрагментированную (11 фрагментов) РНК.

Капсид двухслойный (наружный и внутренний) похож на колесо с расходящимися спицами. Суперкапсид отсутствует. Внутренний капсид состоит из белков VP1, VP2, VP3, VP6. Белок наружного капсида VP4 выполняет гемагглютинирующую функцию и является прикрепительным белком. Белок VP7 – основной белок наружного капсида (типоспецифический антиген). Белок VP3 отвечает за проникновение вируса в клетку.

Неструктурные белки: NSP1–NSP5.

Антигенная структура:

– групповые антигены (белок VP6, по нему происходит деление на серогруппы),

– типоспецифические антигены – белки наружного капсида.

Культивирование. Вирус плохо размножается в лабораторных условиях. Однако его можно вырастить в культурах первичных и перевиваемых клеток почек зеленых мартышек.

Репродукция. Вирус проникает в клетку путем рецепторопосредованного эндоцитоза. Под влиянием лизосомальных ферментов происходит разрушение наружного капсида с образованием нуклеиновых кислот.

Второй путь – ротавирусы активизируются в желудочно-кишечном тракте протеазами, что приводит к их частичной депротеинизации. Образовавшиеся частицы проникают через клеточную мембрану в цитоплазму чувствительных эпителиальных клеток кишечника и там размножаются. Выход зрелых вирусов происходит при лизисе клеток. Цикл репродукции длится 18–20 часов.

Резистентность. Ротавирусы устойчивы к эфиру, детергентам, дезинфектантам. Прогревание при 50 °С, замораживание и оттаивание приводят к инаktivации вируса. Вирус способен длительно сохраняться в воде открытых водоемов, канализации.

Эпидемиология:

1. Источниками инфекции являются больные ротавирусным гастроэнтеритом и вирусоносители. Они выделяют ротавирусы с фекалиями в течение нескольких месяцев.

2. Пути передачи:

- воздушный;
- водный;
- алиментарный;
- контактный.

3. Восприимчивый коллектив. Наиболее восприимчивы дети до 3 лет и новорожденные, находящиеся на искусственном вскармливании. Часто регистрируются внутрибольничные заражения. Доказано, что взрослые могут заразиться ротавирусной инфекцией в результате контакта с инфицированными детьми. Зараженные взрослые способны передавать вирус восприимчивым детям.

Этиопатогенез. Вирусы поражают зрелые эпителиоциты 12-перстной кишки и верхнего отдела тонкой кишки. Размножение вирусов сопровождается выраженным цитопатическим эффектом. Проникнув в клетки, вирусы вызывают их массовую гибель. Развивается всасывательная недостаточность в тонком кишечнике. Нарушаются процессы расщепления дисахаридов, которые скапливаются в просвете кишечника, что приводит к повышению осмотического давления.

Вирусы циркулируют в пределах слизистой оболочки тонкой кишки, редко их можно обнаружить в регионарных лимфатических узлах.

Клинические проявления:

- инкубационный период длится от нескольких часов (12–48) до пяти дней;
- начало заболевания острое – с появления диареи и рвоты;
- умеренные катаральные явления;
- интоксикация, рвота, лихорадка;
- стул обильный пенистый, водянистый, желтовато-зеленого цвета;
- боль и урчание в животе.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования: фекалии, кровь;

2) методы исследования:

- выявление вируса, его антигенов в фекалиях больного на первой неделе заболевания методом электронной или иммуноэлектронной микроскопии;
- идентификация антитела в фекалиях методами ИФА, РИФ, коаггутинации, реакции преципитации;
- использование методов молекулярно-генетического анализа для выявления нуклеиновых кислот вируса;
- проведение серологической диагностики, основанной на выявлении специфических антител в динамике инфекционного процесса в сыворотке больных и реконвалесцентов.

6.2.4. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами *Caliciviridae*

Норфолк-инфекция – острое инфекционное заболевание, вызываемое Norfolk-вирусом, характеризующееся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта и проявляющееся синдромами интоксикации и диареи.

Возбудитель относится к семейству *Caliciviridae*, роду *Norovirus*.

Структура. Диаметр вириона 25–32 нм.

Антигенное строение. Антигенное строение неоднородно.

Культивирование. Вирус не культивируется на культуре ткани.

Репродукция. Репродукция и сборка вириона происходят в цитоплазме. Вирионы выходят при лизисе клетки.

Резистентность. Вирус устойчив во внешней среде.

Эпидемиология:

1. Источники инфекции – больной человек и носитель. Вирус выделяют в первые 48–72 часа заболевания. Вирусы Норфолк служат частой причиной развития эпидемического острого гастроэнтерита и внутрибольничного гастроэнтерита. Факторами передачи инфекции при вспышках гастроэнтеритов становятся инфицированная питьевая вода, зеленый салат, сырые устрицы и другие продукты.

2. Пути передачи:

- водный;
- пищевой;
- контактный;

3. Восприимчивый коллектив: поражаются люди всех возрастных групп, но преимущественно дети до 3 лет.

4. **Этиопатогенез.** Попав в организм человека, вирус Норфолк нарушает структуру клеток тонкой кишки. Возбудитель поражает чаще проксимальные отделы тонкой кишки (двенадцатиперстной), реже тонкой и тощей кишки. Вирусы размножаются в зрелых столбчатых эпителиоцитах кишечных ворсинок, вызывают гибель клеток и секрецию жидкости клетками кишечных желез, что приводит к развитию диареи.

Клинические проявления.

Инкубационный период составляет от 12 до 24 часов. Клиническая картина характеризуется триадой: лихорадкой, рвотой, диареей. Начало

заболевания острое, отмечаются интоксикация, рвота, диарейный синдром, боль в животе.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: фекалии, кровь;
- 2) методы исследования:
 - основным методом обнаружения вируса является метод иммунной электронной микроскопии;
 - радиоиммунологический тест в твердой фазе для выявления антигена вируса *Norfolk* и антител к нему;
 - для иммуноиндикации используют ОТ-ПЦР.

**6.2.5. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных вирусами семейства *Coronaviridae***

Острый респираторный синдром – SARS.

Возбудитель относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Coronavirus* (рис. 11).

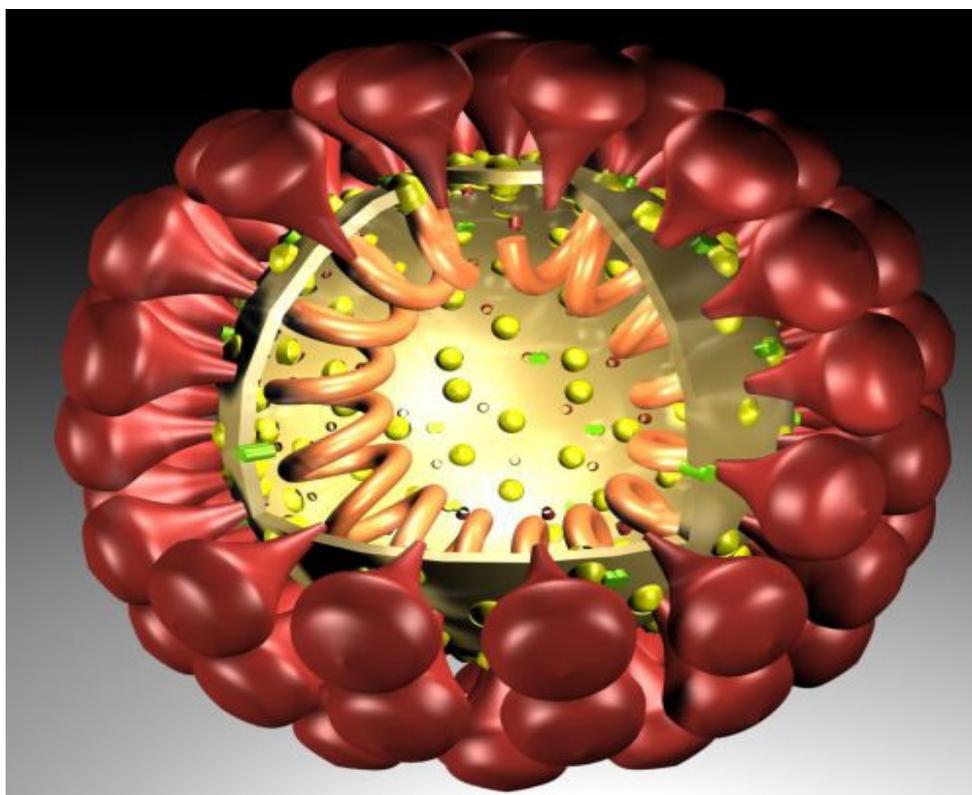


Рис. 11. 3D-модель *Coronavirus* (<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8B>)

Структура. Вирус имеет округлую или сферическую форму, размер вириона колеблется от 50 до 200 нм. Сердцевина вируса представляет геномом – РНК(+), однонитевая, нефрагментированная. Нуклеокапсид спирального типа симметрии окружен гликопротеидной оболочкой, снаружи переходящей в выросты с хрупкой шейкой и массивной головкой – пепломер. За счет большого количества пепломеров вирусная частица выглядит как солнечная корона. Имеется белок полимеразы, кЭП-связывающий белок, хеликазы, эндопротеаза.

Геном вириона кодируют следующие белки:

– М-мембранный белок, формирующий белково-липидную оболочку вируса;

– Е – малый оболочечный протеин, входящий в состав вирусной оболочки; делится на Е1 и Е2, которые отвечают за адсорбцию вируса на клетке и проникновение в клетку хозяина;

– S-гликопротеин, образующий шипы на поверхности вирусной частицы (структурный белок);

– С-конец, обладающий свойствами белка порина;

– N – нуклеокапсидный белок;

– гемагглютинин эстераза – поверхностный белок.

Антигенное строение сложное. Антигенные детерминанты расположены на пепломерах. У некоторых штаммов обнаружен гемагглютинин.

Культивирование. Коронавирусы плохо культивируются в лабораторных условиях, что затрудняет их выделение. Отдельные штаммы можно культивировать в культуре ткани трахеи эмбриона человека, другие в культуре ткани кишечника.

Репродукция. Процессы репликации происходят в цитоплазме клеток альвеолярного эпителия длительно. Сборка вириона осуществляется на эндоплазматическом ретикулуме. Вирион высвобождается через эндоплазматический ретикулум. Вирусная частица появляется через 6–15 часов после инфицирования. Оптимальная температура репликации 32–33 °С.

Резистентность. При 56 °С вирус выживает в течение 10–15 минут, при 50 °С – в течение часа. Устойчив к замораживанию и оттаиванию. При 70 °С и ниже сохраняется много лет и инактивируется под действием кислой и щелочной среды.

Эпидемиология:

1. Источник инфекции – больные люди. Вирус может выделяться уже в конце инкубационного периода.

2. Пути передачи:

- воздушный (возможны вспышки внутрибольничной инфекции и развитие инфекции в многоэтажных домах (через вентиляционную систему));
- алиментарный (редко);
- водный (редко);
- контактный.

3. Восприимчивый коллектив. Восприимчивость низкая. В группу риска входят дети первого года жизни (особенно новорожденные), а также пожилые люди с хроническими заболеваниями.

Этиопатогенез. Основными клетками-мишенями для SARS-вируса являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит их первичная репродукция. В дальнейшем осуществляется сборка вириона, который поступает внутрь цитоплазматических везикул, продвигается к мембране клетки и путем эндоцитоза переходит во внеклеточное пространство. Адсорбируясь на поверхности клеток, вирус способствует их слиянию и образованию синтициев. Это предопределяет быстрое распространение вируса в ткани. При воздействии вируса происходит повышение проницаемости клеточной стенки, усиление транспорта жидкости в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, что приводит к нарушению процессов газообмена. При тяжелом течении болезни развиваются острый респираторный дистресс-синдром и тяжелая дыхательная недостаточность. В это время присоединяется бактериальная флора, что приводит к развитию пневмонии вирусно-бактериальной этиологии. Вирус поражает макрофаги и лимфоциты.

Клинические проявления. Начало болезни острое. Первыми симптомами являются озноб, головная боль, слабость в мышцах, лихорадка. У больных регистрируются кашель, насморк, боли в горле. Отмечается гиперемия слизистой оболочки нёба и задней стенки глотки.

Через 5–7 дней болезнь может переходить во вторую фазу – респираторную, которая характеризуется повторным повышением температуры, появлением упорного непродуктивного кашля, одышки.

Далее инфекция переходит в третью фазу – это фаза прогрессирующей дыхательной недостаточности. В этой фазе требуется проведение длительной искусственной вентиляции легких и часто наблюдается летальный исход.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материалом для исследования служат отделяемое носоглотки, кровь, мокрота, биоптаты;
- 2) методы исследования основаны:
 - на клинических критериях;
 - рентгенологических критериях;
 - выявлении антител против вируса SARS после 21 дня от начала болезни иммуноферментным методом (ELISA) – через 10 дней от начала болезни;
 - использовании вирусологических методов при исследовании крови, фекалий, респираторных секретов;
 - молекулярно-генетическом методе, который позволяет обнаружить специфические фрагменты РНК в биологических жидкостях и секретах.

6.2.6. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства *Retroviridae*

6.2.6.1. ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция – хроническая антропонозная инфекционная болезнь, которая характеризуется контактным механизмом передачи возбудителя, прогрессивным поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита. Летальный исход наступает от присоединения оппортунистических бактериальных, грибковых, протозойных или онкологических заболеваний.

Возбудитель. Вирус относится к семейству *Retroviridae*, подсемейству *Lentiviridae*, роду *Lentivirus*.

Структура. Возбудитель – РНК-геномный однонитевой вирус. Размер вириона 80–130 нм. Тип симметрии нуклеокапсида кубический. Вирус имеет суперкапсидную оболочку, которая представлена двойным слоем липидов клеточного (мембранного) происхождения. На поверхности суперкапсида расположены шипы гликопротеиновой природы. Сразу же под оболочкой расположен матриксный слой М-белка. Нуклеокапсид – это сердцевина вируса «cor». В его состав входит капсидный белок gp24. На внешней оболочке вируса имеются белки gp41 – белок

слияния; gp120 – прикрепительный белок, белок 160. Внутри вируса расположены две идентичные нити РНК(+). Вирус имеет обратную транскриптазу, у РНК вируса на конце длинные концевые повороты LTR.

Геном вируса иммунодефицита сложный. Он содержит три структурных гена

- gag кодирует капсидный, матриксный белки;
- pol отвечает за синтез обратной транскриптазы (ревертазы); РНК-азы; интегразы;
- env кодирует оболочечные гликопротеины: белок gp41, gp120

Кроме того, геном вируса содержит шесть регуляторных генов, кодирующих неструктурные белки:

- tat – ген-регулятор, увеличивает активность структурных и регуляторных генов; усиливает синтез всех белков; повышает скорость репликации вируса;
- rev – регуляторный белок, активизирует процессы экспрессии структурных генов;
- vif – отвечает за синтез белка p23, который способствует заражению клеток, не имеющих CD4-рецептора;
- nef – негативный регулятор, угнетает активность всех генов;
- vpr и vpr-гены – регуляторные белки, принимают участие в репродукции вируса, недостаточно изучены.

Антигенное строение. Все структурные и регуляторные белки вируса являются антигенами, которые присоединяются к клеткам, несущим CD4-рецепторы – это Т- и В-лимфоциты, макрофаги, промиелоциты, мегакариоциты, дендритные клетки, астроциты, эндотелий капилляров мозга, олигодендроциты, клетки эпидермиса кожи, клетки эндотелия шейки матки.

Культивирование. Вирус культивируют на культуре Т-лимфоцитов и моноцитов крови. Культивируются на клеточных культурах ткани Vero.

Репродукция. Сборка вирусной частицы происходит на внутренней стороне клеточной мембраны. Во время формирования вируса в него втягиваются две цепи РНК. Вирион отпочковывается от клетки, увлекая участки мембраны клетки хозяина. При активной репликации ВИЧ идет нарушение целостности мембраны и клетка гибнет.

Вирус иммунодефицита, попав в лимфоциты, использует клеточный аппарат для транскрипции своих генов и синтеза белка.

Резистентность. Вирус обладает высокой чувствительностью к воздействию факторов внешней среды. На него губительно действуют солнечные лучи и искусственное ультрафиолетовое облучение. Нагревание до 56 °С резко снижает инфекционность вируса, при нагревании до 70 °С он инактивируется через 10 минут. Под воздействием ферментов слюны и пота вирус становится малоактивным. В крови, замороженной сыворотке, замороженной сперме вирус сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет (замороженная сыворотка).

Эпидемиология:

1) источником инфекции является человек в любой период болезни (с момента заражения до смерти);

2) пути передачи:

– половой (основной);

– парентеральный – при переливании крови;

– искусственный – при проведении инвазивных медицинских манипуляций;

– трансплацентарный;

3) восприимчивый коллектив – восприимчивость людей высокая.

Группа риска: наркоманы, люди с беспорядочными половыми связями.

Этиопатогенез: ВИЧ-1 имеет склонность к пандемическому распространению и является основным возбудителем ВИЧ-инфекции; ВИЧ-2 – выявляется реже. Инфекции, им вызываемые, протекают более длительно и доброкачественно.

Редко встречающаяся разновидность – ВИЧ-3. Он отличается структурой генома, нуклеотидной последовательностью (от последовательности геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Последовательность концевой повторы (LTR) отличается на 30% от основной LTR ВИЧ-1 и более, чем на 50% от ВИЧ-2.

Другой разновидностью является ВИЧ-4. Вирус инфицирует Т-хелперы у клинически здоровых людей, но не убивает их. Возбудитель также выделен в группах повышенного риска по инфицированию.

В основе патогенеза ВИЧ-инфекции лежит поражение иммунокомпетентных клеток. Проникнув в организм с кровью, слюной, спермой, влагалищным отделяемым, вирус поражает основные клетки-мишени – CD4-лимфоциты. На первом этапе происходит адсорбция вируса на клетках, имеющих CD4-рецепторы, за счет присоединения gp120. Далее белок gp41 помогает вирусу проникнуть в клетку путем эндоцитоза

или при слиянии вирусной и клеточной мембран. Попав в цитоплазму клетки, вирус теряет оболочку. Освобожденная от нее нуклеиновая кислота начинает функционировать как геномная РНК-вируса. На следующем этапе на матрице геномной РНК(+) при действии обратной транскриптазы (РНК-зависимая ДНК-полимераза) происходит синтез компонентов нити ДНК. Образуется двунитевая молекула ДНК, которая проникает в ядро и встраивается в геном клетки с участием интегразы. Образованный провирус создает интегрированную инфекцию, которая сохраняется у носителя всю жизнь.

Другая часть инфицированных клеток переходит к продуктивному типу взаимодействия. Этот процесс запускают и регулируют концевые повторы. При этом на ДНК-провиресе образуются копии вирусной РНК(+).

Далее происходит сборка вириона, которая включает формирование сердцевины вируса, суперкапсидной оболочки. Отпочковывание вируса осуществляется при участии клеточной мембраны и белка gp41. Репродукция вируса длится 1–2 суток и заканчивается гибелью клетки.

Клинические проявления. В России считается основной и рекомендуется для практического использования классификация, предложенная академиком В.И. Покровским в 1989 году:

I. Стадия инкубации.

II. Стадия первичных проявлений:

- острая лихорадочная фаза;
- бессимптомная фаза;
- персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

III. Стадия вторичных заболеваний:

- потеря массы тела менее 10%; поверхностные грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы;
- прогрессирующая потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосатая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации) либо глубокие поражения кожи и слизистых оболочек; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши;
- генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз

пищевода; внелегочный и атипичный туберкулез; кахексия; диссеминированная саркома Капоши; поражения ЦНС различной этиологии.

IV. Терминальная стадия.

Инкубационный период (от момента инфицирования до первых клинических проявлений или сероконверсии) продолжается от 2–3 недель до 1–2 месяцев, а по некоторым данным, и до 3–5 лет.

Клинические признаки острой фазы часто имеют неспецифический характер и определяются выраженной интоксикацией, слабостью, лихорадкой, болью в мышцах и суставах, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, тонзиллитом, полиаденитом, иногда этим явлениям сопутствует сыпь на коже.

Микробиологическая диагностика:

1. Материал для исследования – кровь.

2. Методы исследования:

А. Лабораторная диагностика методом ИФА, в два этапа:

– выявляются суммарные антитела, пробы с положительным результатом исследуют на втором этапе.

– определяются антитела к белкам вируса (gp41, gp120, gp160, p24 p55, p17).

Б. Молекулярно-генетический метод, с помощью которого можно обнаружить фрагменты РНК-вируса. Результаты этого метода дают возможность провести раннюю диагностику и обнаружить нуклеиновые кислоты в первые дни болезни.

6.2.6.2. Т-клеточный лейкоз человека

Т-клеточный лейкоз человека – вирусное лимфопролиферативное злокачественное заболевание кровеносной системы.

Возбудитель. Вирус HTLV-1 (*human T-lymphotropic virus*) – возбудитель Т-клеточного лимфолейкоза взрослых. Относится к семейству *Retroviridae*, роду *Deltaretrovirus*.

Возбудитель. Вирус относится к семейству *Retroviridae*, подсемейству *Lentiviridae*.

Структура. Возбудитель РНК-геномный однонитевой вирус. Размер вириона 80–130 нм. Тип симметрии нуклеокапсида кубический. Вирус имеет суперкапсидную оболочку, которая представлена двойным слоем

липидов клеточного (мембранного) происхождения. На поверхности суперкапсида расположены шипы гликопротеиновой природы. Сразу же под оболочкой расположен матриксный слой М-белка. Геном вируса иммунодефицита сложный. Он содержит три структурных гена и шесть регуляторных генов, кодирующих неструктурные белки.

Антигенное строение. Все структурные и регуляторные белки вируса являются антигенами, которые присоединяются к клеткам, несущим CD4-рецепторы, – это Т-лимфоциты, макрофаги, промиелоциты, мегакарициты, дендритные клетки, астроциты, эндотелий капилляров мозга, олигодендроциты, клетки эпидермиса кожи, клетки эндотелия шейки матки.

Культивирование. Вирус культивируют на Т-лимфоцитах и моноцитах крови в присутствии интерлейкина-2 на клеточных культурах ткани *Vero*.

Репродукция. Сборка вирусной частицы происходит на внутренней стороне клеточной мембраны.

Резистентность. Вирус обладает высокой чувствительностью к воздействию факторов внешней среды. На него губительно действуют солнечные лучи и искусственное ультрафиолетовое облучение. Нагревание при 56 °С резко снижает инфекционность вируса, при нагревании до 70 °С он инактивируется через 10 минут. Под воздействием ферментов слюны и пота вирус становится малоактивным. В крови, замороженной сыворотке, замороженной сперме вирус сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет (замороженная сыворотка).

Эпидемиология:

- 1) источник инфекции – больной человек;
- 2) пути передачи:
 - половой;
 - парентеральный (при гемотрансфузиях и других контактах с кровью);
 - контактно-алиментарный (с грудным молоком от матери ребенку);
 - трансплацентарный;
- 3) восприимчивый коллектив – естественная восприимчивость не изучена, предполагается генетическая предрасположенность.

Этиопатогенез. Вирус инфицирует Т-клетки, В-лимфоциты, моноциты, фибробласты.

При лейкозах и лимфомах, индуцированных HTLV-1, в первую очередь повреждаются Т₄-клетки, при этом их ядра приобретают выраженную дольчатость. В основе патогенеза Т-клеточного лейкоза ле-

жит увеличение количества рецепторов к интерлейкину-2. В результате зараженные клетки с этим рецептором начинают размножаться и продуцировать фактор роста. Это первый этап карценогенеза.

В ходе усиленной репродукции в некоторых клетках происходит онкогенная мутация, и такая клетка начинает продуцировать популяции лейкозных клеток и возникает моноклональный лейкоз. Наблюдается инфильтрация всех органов кроветворения и паренхиматозных органов, диффузное поражение ткани костного мозга.

Клинические проявления:

- инфекционный период от 4 до 14 дней;
- начало заболевания острое, связанное с лихорадкой и интоксикацией;
- увеличение печени и селезенки;
- увеличение лимфатических узлов.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования – кровь;

2) методы исследования:

а) лабораторная диагностика методом ИФА в два этапа:

- выявление суммарных антител (пробы с положительным результатом исследуют на втором этапе);
- определение антител к белкам вируса (gp41, gp120, gp160, p24 p55, p17);

б) молекулярно-генетический метод, с помощью которого можно обнаружить фрагменты РНК-вируса (результаты этого метода дают возможность провести раннюю диагностику и обнаружить нуклеиновые кислоты в первые дни болезни).

**6.2.7. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных вирусами семейства *Polyomaviridae***

Полиомавирусная инфекция – острое вирусное заболевание, обусловленное вирусами семейства *Polyomaviridae* и характеризующееся поражением различных органов человека.

Возбудитель – полиомавирус JC, полиомавирус ВК.

Структура. Геном вируса представлен кольцевой двухцепочечной ДНК. В составе инфекционного вириона суперспирализованная ДНК связана с белками-гистонами клетки хозяина.

Вирион имеет диаметр 40–45 нм, лишенный внешней липидной оболочки.

Структурные клеточные белки: V1 – структурный элемент капсида; VP2, bVP3 – вспомогательные белки.

Антигенное строение. Имеет большой и малый Т-антигены: большой Т-антиген связывается с белками контроля клеточного цикла и стимулирует начало репликации ДНК; малый Т-антиген активирует некоторые внеклеточные пути, стимулирующие пролиферацию клеток.

Культивирование. В культуре клеток вирус не растет.

Репродукция. Вирусы вызывают продуктивную инфекцию в клетках хозяина. При этом ДНК вируса интегрируется в клеточную ДНК и экспрессирует вирусные ранние белки. Поздние вирусные ДНК синтезируются после репликации вирусной ДНК клеточными ферментами и кодируют структурные белки. Сборка дочерних вирионов происходит в цитоплазме.

Резистентность. Вирусы семейства термостабильны. Выдерживают нагревание до 50 °С.

Эпидемиология:

1) источники инфекции: больной, вирусоноситель;

2) пути передачи:

– воздушно-капельный;

– контактный;

– пищевой;

– водный;

– эндогенный – при реактивации персистирующей инфекции у матерей во время беременности;

3) восприимчивый коллектив – дети раннего возраста, новорожденные, иммунокомпрометированные пациенты.

Этиопатогенез. Заражение вирусом чаще происходит в детском возрасте с последующей пожизненной персистенцией в различных органах: мочеполового тракта, лимфатических тканях, костном мозге, в миндалинах. В случае проникновения вируса в нервную систему возможно возникает латентная инфекция, приводящая к прогрессирующей лейкоэнцефалопатии.

При этом поражается головной мозг с прогрессирующей симптоматикой (параличами, двигательными, речевыми расстройствами, нарушениями психики) заканчивается летальным исходом.

У пациентов с иммунодефицитом данная инфекция может стать причиной тяжелых, угрожающих жизни заболеваний: геморрагического цистита, нефропатии, а в отдельных случаях – менингитов, менингоэнцефалитов, прогрессивной мультифокальной энцефалопатии и карциномы клеток Меркеля. Вследствие того что тропизм полиомавирусов направлен преимущественно на эпителий мочевыводящих путей, именно патологии мочевыводящей системы являются наиболее частыми клиническими проявлениями полиомавирусной инфекции. К их числу относят асимптоматическую гематурию, геморрагический цистит, уретральный стеноз и интерстициальный нефрит.

Оба вируса обладают тропизмом к эпителию почек, вирус JC также заражает олигодендроциты головного мозга и служит возбудителем прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – смертельного демиелинизирующего заболевания. Инфекция чаще заканчивается летальным исходом.

Вирусы обычно онкогенные, часто находятся в организме хозяина в латентном состоянии и не вызывают болезнь, но образуют опухоли в организмах других видов либо в случае иммунного дефицита хозяина способны вызывать множественные опухоли.

Клинические проявления зависят от пораженного органа.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования: ликвор, кровь, биоптаты тканей;
- методы исследования: вирусологическое исследование; иммуноидентификация.

6.2.8. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства *Herpesviridae*

Герпетические инфекции – группа заболеваний, обусловленных разными типами герпес-вирусов, характеризующихся поражением кожи и слизистых оболочек, ЦНС и других внутренних органов.

Возбудители. Вирусы относятся к семейству *Herpesviridae*.

Структура. Вирус герпеса является ДНК-геномным, двунитевым вирусом, имеет крупные размеры, диаметр вириона 150–200 нм. Тип симметрии нуклеокапсида кубический, есть суперкапсидная оболочка. В состав фосфолипидного суперкапсида входят гликопротеиновые

шипы, которые выступают над поверхностью. Под слоем суперкапсидной оболочки расположен слой липопротеинов, а под ним расположен нуклеокапсид.

Антигенная структура:

- типоспецифические антигены – гликопротеины внешней оболочки;
- группоспецифические антигены – белки нуклеокапсида.

Культивирование. Культивирование проводят в курином эмбрионе, мононуклеарных клетках периферической крови, почках хомяка. Вирус хорошо размножается в хориоаллантоисной оболочке куриного эмбриона, первичной культуре клеток почек кролика.

Репродукция. Репродуктивный цикл герпесвирусов можно разделить на две фазы:

1. Ядерная, которая проходит в ядерном аппарате клетки. Начинается с присоединения вируса к клетке посредством специфических рецепторов, дальнейшего слияния суперкапсида вируса с клеточной мембраной и высвобождения нуклеокапсида в цитоплазму клетки. Далее нуклеокапсид по цитоплазме достигает ядра и доставляет ДНК вируса в ядро клетки. Все остальные процессы репликации и транскрипции генома с помощью ДНК-зависимой ДНК и ДНК-зависимой РНК-полимеразы происходят в ядре. В результате копии ДНК вируса и РНК выходят в цитоплазму клетки.

2. Цитоплазматическая, которая происходит в цитоплазме пораженной клетки. Идет созревание вирионных белков, сборка новых вирионов и их выход из клетки путем почкования, эндоцитоза или лизиса клетки. Весь цикл репродукции варьирует для вирусов герпеса от 1, 2 до 18 часов.

Резистентность. Вирусы герпеса устойчивы к высушиванию, замораживанию. При температуре 50–52 °С инактивируются в течение 30 минут. Под действием спирта и кислот липопротеиновая оболочка вируса растворяется. Хорошо сохраняется при 70 °С в высушенном состоянии.

Микробиологическая диагностика герпесвирусной инфекции:

1. Вирусоскопическое исследование. Чаще всего проводят микроскопию содержимого сыпи с целью обнаружения гигантских клеток с внутриядерными ацидофильными включениями, которые можно обнаружить при окраске по методу Романовского – Гимзы.

2. Вирусологический метод. Вирусы выделяют из инфекционного материала путем заражения фибробластов эмбриона человека, культуры клеток НЕР1, НЕР.

3. Серологическая диагностика. Основана на выявлении антител в реакциях РПГА, РСК, ИФА, РИА.

4. Иммуноиндикация проводится методом ИФА с моноклональными антителами.

5. Молекулярно-генетический метод основан на обнаружении ДНК вируса в ПЦР и ДНК-гибридации.

6.2.8.1. Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), которое проявляется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, поражением ротоглотки, увеличением печени и селезенки и изменениями крови.

Возбудитель – вирус герпеса 4-го типа (HHV-4) – вирус Эпштейна – Барр, семейства *Herpesviridae* (рис. 12).

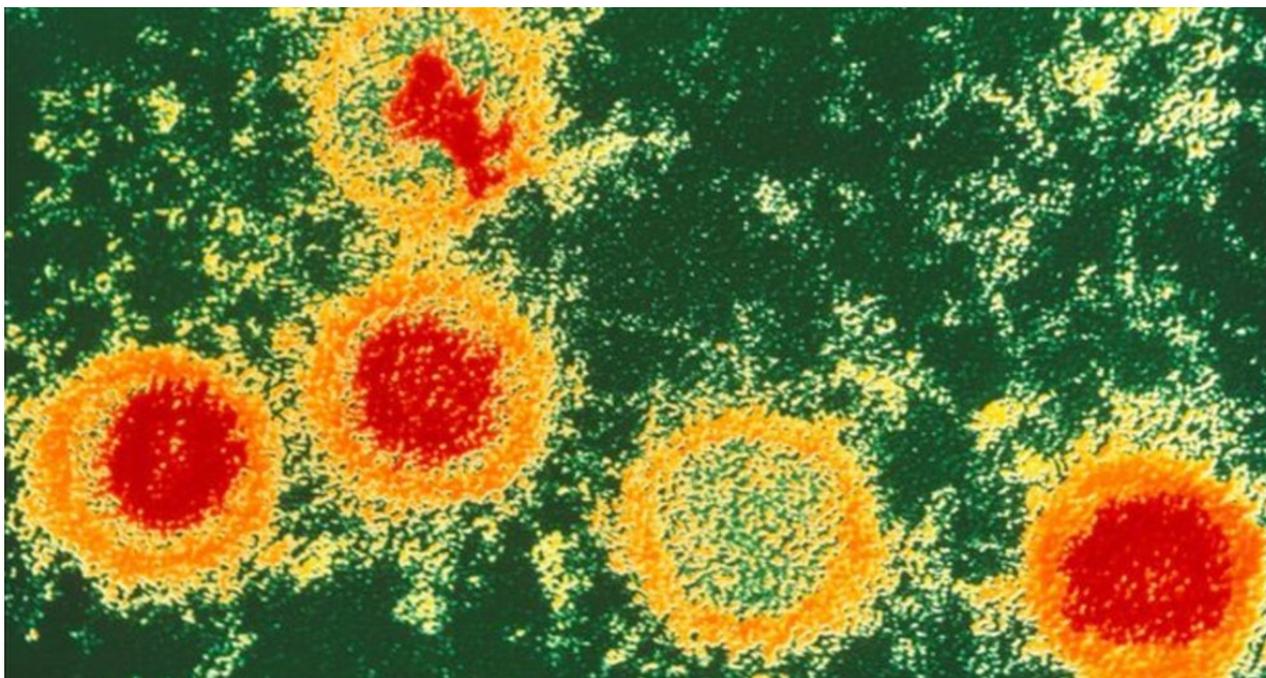


Рис. 12. Вирус Эпштейна – Барр (<https://gorlor.com/zabolevaniya/angina-pri-infekcionnom-mononukleoze-424>)

Эпидемиология:

1. Источниками инфекции является человек с бессимптомной или манифестной формой инфекции, вирусоносители. Выделение вируса

во внешнюю среду начинается с последних дней инкубации и на протяжении 16 месяцев после первичной инфекции.

2. Пути передачи:

- воздушный;
- контактный;
- парентеральный (при переливании крови).

3. Восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Входными воротами являются верхние отделы дыхательных путей – лимфоидные образования ротоглотки. Здесь происходит первичная репродукция и накопление вирусов. Вирус внедряется в эпителиальные клетки, лимфоидную ткань рото- и носоглотки, его репликация приводит к развитию воспалительного процесса. При этом значительно увеличиваются миндалины и лимфатические узлы.

В основе патогенеза лежит лимфопролиферативный процесс.

В дальнейшем вирус проникает в кровь, инфицирует В-лимфоциты. Вирус вызывает усиление размножения пораженных клеток. Все перечисленные процессы приводят к лимфопролиферативным заболеваниям. После первичного инфицирования вирус может оставаться пожизненно в организме.

Клинические проявления:

- инкубационный период длится от 4 до 49 суток.
- инфекция начинается остро;
- повышение температуры, появление головной боли, боли в горле;
- лимфаденопатия, значительное увеличение заднешейных лимфоузлов;
- увеличение печени и селезенки;
- изменения картины крови;
- миндалины гиперемированы и отечны, покрыты налетом;
- у больного затруднено дыхание;
- может появиться розовая пятнисто-папулезная сыпь.

Микробиологическая диагностика:

а) материалы для исследования: кровь, плазма крови, мокрота, моча, слюна, ликвор, смывы с носоглотки;

б) методы исследования:

- молекулярно-генетическое исследование – ПЦР;
- серологическая диагностика – ИФА, определение ядерных и корпускулярных антигенов.

6.2.8.2. Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция – заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений, развивающееся на фоне иммунодефицитных состояний, при котором образуются гигантские клетки с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями в слюнных железах, висцеральных органах, ЦНС и в органах зрения.

Возбудитель – вирус герпеса 5-го типа (HHV-5), относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*.

Структура. Вирус имеет ряд особенностей: самый крупный геном в семействе; репликация вируса происходит без повреждения клетки; медленная скорость процессов репликации – 48–96 часов; характерное цитопатическое действие, которое можно обнаружить при культивировании. В культуре – ткани с внутриядерными включениями, окруженными бесцветным ободком, напоминающими совиный глаз. Крупное скопление этих клеток при цитомегаловирусной инфекции также находят в пораженных тканях, чаще всего в слюнных железах и почках. Цитомегаловирус (ЦМВ) чувствителен к химиопрепаратам, по сравнению с другими герпесвирусами; нечувствителен к действию интерферона.

Антигенная структура: типоспецифические антигены – гликопротеины внешней оболочки; группоспецифические антигены – белки нуклеокапсида.

Культивирование. Культивирование проводят в культуре ткани фибробластов крайней плоти, фибробластах легких, WI-38, MRS-5.

Репродукция. Цикл репродукции вируса схож с циклом репродукции герпесвирусов, но протекает более медленно.

Резистентность. Вирус обладает термолабильностью. Быстро инактивируется при нагревании (56 °С) и замораживании, теряет свою инфекционность, но способен длительно сохраняться при комнатной температуре.

Эпидемиология:

– источниками инфекции являются больной человек и вирусоноситель;

– пути передачи: воздушно-капельный; трансплацентарный; парентеральный (при гемотрансфузиях); контактно-бытовой; контаминационный; половой;

– восприимчивый коллектив – чаще болеют новорожденные и дети первого года жизни.

К группе риска относятся лица, которые перенесли пересадку костного мозга, почек и печени. После перенесенной инфекции формируется клеточный и гуморальный иммунитет, который способен сдерживать распространение вируса по организму. Однако он не уничтожает внутриклеточно персистирующий вирус.

Этиопатогенез. Входными воротами возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного тракта, слизистые генитального тракта. При парентеральном заражении ЦМВ попадает сразу же в кровь. Попавший в организм вирус, преодолев входные ворота, локально размножается и вызывает кратковременную фазу вирусемии, которая обусловлена инфицированием моноцитов и лимфоцитов.

Возбудитель оседает в клетках секреторного эпителия слюнных желез, эпителия почечных канальцев, в лимфоидной ткани. Еще одной мишенью для действия ЦМВ являются клетки эндотелия сосудов, где он полноценно размножается.

Вирус также инфицирует нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга. Геном вируса персистирует в инфицированных клетках нервной системы в течение всей жизни человека. Они увеличиваются в размерах (цитомегалические клетки), приобретают ядерные включения. Возникает «эндотелиемия» – наличие ЦМВ в эндотелиальных клетках. Эти клетки способны образовываться из зараженных эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Цитомегаловирусы вызывают поражение всех слоев сосудистой стенки, которое приводит к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов.

Таким образом, поражение ЦМВ клеток эндотелия, которые являются резервуаром латентного вируса и местом его размножения, а также источником поступления в кровь, является ключевым звеном патогенеза ЦМВ-инфекции.

Поражение нервной системы при ЦМВ-инфекции:

– в ликворе обнаруживают гигантские эпителиальные клетки с измененным ядром (характерный признак ЦМВ-инфекции – изменения в ядре придают клетке сходство с свиным глазом);

– гигантские клетки находят в эпителии эпиндимы желудочков, клетках глии и нейронах субэпендимерной зоны, в передней доле гипофиза;

– возникают лимфогистиоцитарные инфильтраты и затем на месте инфильтратов развивается фиброз.

Клиника:

– при внутриутробной ЦМВ-инфекции развиваются микроцефалия, умственная отсталость и снижение слуха;

– длительная лихорадка неправильного типа;

– слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, снижение веса, потливость по ночам;

– артралгии, миалгии;

– поражение ЦНС чаще всего возникает на фоне иммунодефицитного состояния;

– клинически цитомегаловирусный энцефалит проявляется головной болью, нарушением внимания и памяти, эпилептическими припадками, деменцией, очаговыми неврологическими нарушениями;

– у больных СПИДом развивается хронический энцефалит или подострая энцефалопатия.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования: слюна, отделяемое носоглотки, кровь, цервикальный и вагинальный секреты, сперма, грудное молоко, амниотическая жидкость, ликвор, моча, фекалии;

2) методы исследования:

– серологическая диагностика проводится методами ИФА, РИА для выявления антител различных классов;

– молекулярно-генетическое исследование с помощью ПЦР позволяет выявить ДНК ЦМВ в исследуемом материале (эти методы имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение);

– возможно определение нейтрализующих антител класса IgG для диагностики острой ЦМВ-инфекции.

6.2.8.3. Внезапная экзантема (мононуклеозоподобный синдром)

Внезапная экзантема – острая вирусная инфекция, клинически характеризующаяся поражением кожи туловища и рук в виде макулопапулезной сыпи, увеличением лимфатических узлов, преимущественно шейных.

Возбудитель – вирус герпеса 6-го типа (HHV-6), семейства *Herpesviridae*.

Эпидемиология:

– источники инфекции: больные с манифестной формой, вирусоносители;

– пути передачи: воздушный; контактный; парентеральный (при гемотрансфузиях, трансплантации органов); трансплацентарный; контаминационный (во время родов при прохождении через родовые пути);

– восприимчивый коллектив: чаще болеют дети в раннем возрасте.

Этиопатогенез. Инфекция начинается остро. В ходе процесса проявляется выраженная лимфаденопатия шейных лимфатических узлов. Элементы сыпи при внезапной экзантеме имеют розеолезный, макулезный или макулопапулезный характер; розовую окраску, диаметр 1–5 мм; при надавливании они бледнеют, не имеют тенденции к слиянию и не зудят. В период высыпаний общее самочувствие ребенка не страдает. Сначала сыпь возникает в области спины, затем быстро переходит на область груди и живота, области разгибательных поверхностей рук. На лице и в области ног розеолезных элементов сыпи практически нет или они очень мелкие и в небольшом количестве.

Через 3–4 дня сыпь начинает бледнеть и исчезает без формирования пигментации. В редких случаях может оставаться легкое шелушение кожи. К моменту, когда начинает исчезать сыпь, происходит нормализация картины крови.

Инфекция представляет опасность для беременных женщин. Она может приводить к выкидышам и патологии плода.

Вирус активирует онкопротеины E6 и E7 вируса папилломы человека при цервикальной карциноме.

Клинические проявления:

– инкубационный период от 5 до 15 суток;

– высокая температура;

– возможны судороги;

– пятнистая или макулопапулезная сыпь, обильная в области груди и живота, держится до 3 суток.

– розеолезная сыпь у новорожденных;

– инфекция часто протекает с гепатоспленомегалией, фульминантным гепатитом;

– после инфекции возможно развитие острого миокардита, менингоэнцефалита, краниального полиневрита;

– после перенесенной внезапной экзантемы у детей могут отмечаться ускоренный рост аденоидов, частые простудные заболевания.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования: слюна, носоглоточная слизь, кровь, биоптаты сыпи.

II. Методы исследования:

1. Вирусоскопическое исследование. Чаще всего проводят микроскопию содержимого сыпи с целью обнаружения гигантских клеток с внутриядерными ацидофильными включениями, которые можно обнаружить при окраске по методу Романовского – Гимзы.

2. Вирусологический метод. Вирусы выделяют из инфекционного материала путем заражения фибробластов эмбриона человека, культуры клеток НЕР1, НЕР2.

3. Серологическая диагностика. Основана на выявлении антител в реакциях РПГА, РСК, ИФА, РИА.

4. Иммуноиндикация проводится методом ИФА с моноклональными антителами.

5. Молекулярно-генетический метод основан на обнаружении ДНК вируса в ПЦР и ДНК-гибридизации.

6.2.8.4. Синдром хронической усталости

Синдром хронической усталости – острое вирусное инфекционное заболевание, проявляющееся быстрой утомляемостью, снижением концентрации внимания, мышечной слабостью, субфебрилитетом и увеличением периферических лимфатических узлов.

Возбудитель – вирус герпеса 7-го типа (HHV-7), семейства *Herpesviridae*.

Вирус впервые был изолирован в культуре CD4-клеток ВИЧ-инфицированного больного. Данные литературы показывают, что HHV-7 при совместном культивировании с HHV-6 выполняет функцию вируса-помощника, активируя репликацию HHV-6.

Эпидемиология:

– источники инфекции: больные с манифестной формой, вирусоносители;

– пути передачи: воздушный; контактный; парентеральный (при гемотрансфузиях, трансплантации органов);

– восприимчивый коллектив – чаще дети раннего возраста.

Этиопатогенез. Вирус HHV-6 имеет выраженный тропизм к лимфоидным тканям, что лежит в основе лимфопролиферативных гематологических нарушений.

Клинические проявления:

- инкубационный период от 5 до 15 суток;
- начало болезни острое;
- высокая температура, краснухоподобная сыпь;
- возможны судороги;
- увеличение шейных лимфатических узлов и селезенки;
- на 4–5-е сутки снижается температура и появляется пятнистая макулопапулезная бледно-розовая сыпь;
- нормализация температуры, реконвалесценция.

Вопросы этиопатогенеза и клиники инфекции, вызванной 7-м типом вируса, пока еще остаются в стадии активного изучения.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования: кровь, биоптаты сыпи;

2) методы исследования:

- вирусоскопическое исследование чаще всего проводят микроскопию содержимого сыпи с целью обнаружения гигантских клеток с внутриядерными ацидофильными включениями, которые можно обнаружить при окраске по методу Романовского – Гимзы;
- вирусологический метод: вирусы выделяют из инфекционного материала путем заражения фибробластов эмбриона человека, культуры клеток НЕР1, НЕР2;
- серологическая диагностика основана на выявлении антител в реакциях РПГА, РСК, ИФА, РИА;
- иммуноиндикация проводится методом ИФА с моноклональными антителами;
- молекулярно-генетический метод основан на обнаружении ДНК вируса в ПЦР и ДНК-гибридизации.

6.2.8.5. Саркома Капоши

Саркома Капоши – это многоочаговая злокачественная опухоль, которая поражает весь организм; происходит из эндотелия сосудов и обладает различным клиническим течением, в том числе множественным злокачественным новообразованием дермы.

Возбудитель – вирус герпеса 8-го типа (HHV-8), семейства *Herpesviridae*.

Эпидемиология:

- 1) источник инфекции – больной человек, вирусоноситель;
- 2) пути передачи:
 - воздушный;
 - контактно-бытовой – через загрязненные предметы обихода;
 - половой;
 - трансплацентарный;
 - парентеральный (при гемотрансфузиях и трансплантации органов);

3) восприимчивый коллектив – все возрастные группы людей, герпетический энцефалит возникает чаще в возрасте 5–30 и старше 50 лет.

Этиопатогенез. При классическом типе саркомы в ранней стадии заболевания обнаруживают клетки продуктивного воспаления. В поздней стадии появляются атипичные клетки веретенообразной формы с крупными полиморфными ядрами.

Единичные опухоли могут годами оставаться неизменными. Образовавшаяся опухоль имеет пурпурную окраску и тенденцию к быстрому распространению и увеличению в размере. У больного наступает отек конечностей и лица. При прогрессировании болезни опухоль может некротизироваться в центре, изъязвляться, кровоточить.

ВИЧ-ассоциированная форма саркомы Капоши чаще протекает в сочетании с пневмоцистной пневмонией. У ВИЧ-инфицированных больных опухоль имеет агрессивное течение, склонность к генерализации и поражению внутренних органов. На коже и слизистой полости рта появляются высыпания. Очаги могут локализоваться на любом участке кожного покрова, включая кожу головы (лица, ушных раковин), шеи, туловища, ладоней. Очаги могут быть единичными, но могут быстро диссеминировать.

Клинические проявления.

Выделяют следующие формы саркомы Капоши:

А. Классическая идиопатическая.

Б. Эндемическая африканская.

В. ВИЧ-ассоциированная эпидемическая – локализация опухоли на кончике носа и слизистых оболочках.

Г. Иммуносупрессивная.

У больных СПИДом с локализацией на нёбе:

- появление пурпурно-красных безболезненных пятен;
- с прогрессированием инфекции пятна превращаются в папулы.

Микробиологическая диагностика:

1. Материал для исследования: кровь, биоптаты.
2. Методы исследования:
 1. Вирусоскопическое. Чаще всего проводят микроскопию содержимого сыпи с целью обнаружения гигантских клеток с внутриядерными ацидофильными включениями, которые можно обнаружить при окраске по методу Романовского – Гимзы.
 2. Вирусологический метод. Вирусы выделяют из инфекционного материала путем заражения фибробластов эмбриона человека, культуры клеток НЕР1, НЕР2.
 3. Серологическая диагностика. Основана на выявлении антител в реакциях РПГА, РСК, ИФА, РИА.
 4. Иммуноиндикация проводится методом ИФА с моноклональными антителами.
 5. Молекулярно-генетический метод основан на обнаружении ДНК вируса в ПЦР и ДНК-гибридизации.

**6.2.9. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных вирусами семейства *Parvoviridae***

Семейство *Parvoviridae* включает два подсемейства: *Parvovirinae* и *Densovirinae*. Подсемейство *Parvovirinae* содержит возбудителей, патогенных для человека: *Erythrovirus*, *Parvovirus*, *Dependovirus*, *Bocavirus*.

Структура. Вирусы имеют очень маленькие размеры (15–18 нм). Геном представлен однонитевой ДНК. Капсид икосаэдрического типа. Суперкапсидная оболочка отсутствует. Имеются два структурных белка, один неструктурный.

Антигенное строение. Вирусы содержат два видоспецифических антигена: S – внутренний нуклеопротеин; G – антиген, наружный (протеины шиповидных отростков), содержит два самостоятельных антигенных компонента – гемагглютинин (H-антиген) и (N-антиген) – нейраминидаза.

Культивирование. Вирус культивируют в культуре клеток. Парвовирусы тропны к быстро делящимся клеткам костного мозга, селезенки, кишечника, тканей плода.

Репродукция. Репликация вируса происходит только в растущих клетках. Синтез вирусных белков протекает в цитоплазме и заканчивается в ядре, где окончательно собирается вирион.

Резистентность. Вирусы устойчивы к действию температуры, детергентов. Чувствительны к ультрафиолетовому излучению.

6.2.9.1. Инфекционная эритема

Инфекционная эритема – парвовирусная В19-инфекция, сопровождающаяся эритематозными, пятнисто-папулезными высыпаниями на кожных покровах.

Возбудитель – *Parvovirus B19* (эритровирус).

Антигенное строение. Парвовирус В19 имеет три генотипа – 1, 2, 3. Инфицирование в раннем детском возрасте вызывает чаще генотип 1, другие генотипы вызывают инфекцию в более старшем возрасте.

Эпидемиология:

Источники инфекции – больные с острой и хронической формами, вирусоносители.

Пути передачи: воздушно-капельный; контактный (прямой и непрямой контакт); трансплацентарный (от инфицированной матери парентеральный (при трансплантации, гемотрансфузиях).

Восприимчивость людей высокая, заболевание высококонтагиозное. Группы риска: дети, посещающие дошкольные и школьные коллективы.

Этиопатогенез. Входными воротами являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Вирус обладает тропизмом к костномозговым клеткам – предшественникам эритроцитов. Проникнув, вирус попадает в клетки-мишени – предшественники эритроцитов в костном мозге и селезенке. В первую очередь вирус поражает клетки, имеющие Р-антиген (клеточный рецептор), который способствует проникновению вируса вглубь клетки.

Попав в клетку, вирус реплицируется, что сопровождается поражением клеток с развитием анемии. Генерализация вируса способствует возникновению поражений печени, сердечной мышцы.

У беременных может быть причиной спонтанного аборта, вызывать анемию и водянку плода, привести к гибели плода. При проникновении через плаценту и попадании в плод вызывает его поражение. При транс-

плантации у реципиентов органов и тканей В19 вызывает отторжение и нарушение функционирования трансплантата.

Возможно длительное сохранение парвовирусов В19 в организме человека, что вызывает хроническую инфекцию.

Клинические проявления. Выраженность клинической картины связана с гематологическими изменениями, возникающими в результате деструкции клеток крови:

- инкубационный период длится от 4 до 17 дней;
- на лице и на щеках появляется ярко выраженная красная сыпь;
- через 3–4 суток у некоторых детей сыпь появляется на коже тела, нижних и верхних конечностей;
- повышенная температура, воспалительные изменения в области верхних и нижних дыхательных путей;
- гиперемия конъюнктивы, головные боли, снижение аппетита.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования – кровь.

II. Методы исследования:

1. Вирусологическое исследование. Культивирование вируса проводят на культурах лейкоцитов крови человека.
2. Электронная микроскопия.
3. Иммуномодикация вируса – РИФ.
4. Серологическая диагностика – определение антитела в сыворотке больного в РСК, РИА, ИФА.
5. Молекулярно-генетическое исследование (дот-блоттинг), ПЦР для выявления ДНК вируса.

6.2.9.2. Бокавирусная инфекция

Бокавирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением верхних и нижних дыхательных путей.

Возбудитель – *Bocavirus (Human bocavirus – HBoV)*.

Антигенное строение бокавируса. В настоящее время известно два циркулирующих генотипа бокавируса: ST1 и ST2.

Эпидемиология:

- путь передачи – воздушно-капельный;
- источники инфекции – больные и вирусоносители;

– восприимчивый коллетив – дети и взрослые, наиболее подвержены инфекции дети с момента рождения до года, мальчики болеют чаще девочек.

Этиопатогенез. Изучен недостаточно. В настоящее время доказано, что вирусы циркулируют повсеместно, они способны вызывать респираторные симптомы (особенно у маленьких детей) и, возможно, разнообразные системные заболевания, что подтверждается обнаружением ДНК вируса в крови, кале, моче, жидкости из среднего уха.

Клинические проявления: кашель, лихорадка, боль в горле, головная боль, тошнота, миалгии.

Микробиологическая диагностика:

– материал для исследования: мокрота, бронхиальный лаваж; назофарингиальные смывы, слюна, плевральная жидкость, фекалии, моча;
– методы исследования – ПЦР.

6.2.10. Микробиология инфекционных поражений при некоторых новых вирусных гепатитах

6.2.10.1. Микробиология ТTV-гепатита

Гепатит ТTV – вирусная инфекция, характеризующаяся поражением печени и протекающая латентно.

Возбудитель. Вирус относится к роду *Anellovirus*, не классифицированный до уровня семейства (рис. 13).

Строение вириона. Содержит одноцепочечную кольцевую ДНК. Размер вириона 20–35 нм. Вирион лишен суперкапсидной оболочки, тип симметрии икосаэдрический.

Антигенное строение. Известно более 16 генотипов, отличающихся по последовательностям ДНК.

Культивирование. До настоящего времени вирус не удавалось культивировать в культуре ткани и в организме лабораторных животных.

Репродукция. Транскрипция и репликация вирусов осуществляется клеточными ферментами в ядре инфицированной клетки. Вирионы собираются в цитоплазме и выходят при лизисе клеток. Основным местом репликации вируса является печень.

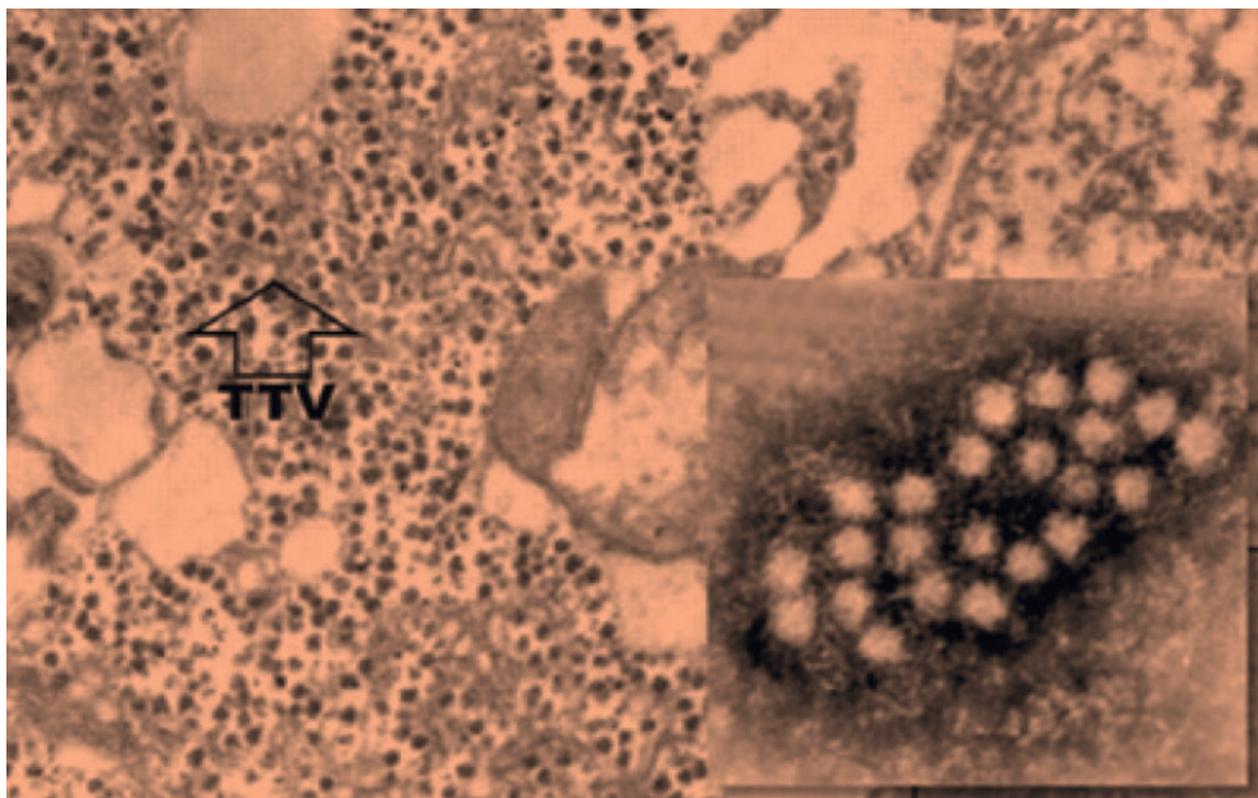


Рис. 13. TTV-вирус (<http://microbak.ru/infekcionnye-zabolevaniya/gepatity-e-g-d-tt-sen/chto-takoe-gepatit-tt-sen-a.html>)

Резистентность. Вирус устойчив к химическим и физическим воздействиям. Он выдерживает нагревание до 100 °С в течение 1–2 минут. Его антигенные свойства сохраняются даже после 10 минутного кипячения.

Эпидемиология.

1) источник инфекции:

- больные;
- вирусоносители (вирусоносительство достигает 80% и обнаруживается у 15–30% людей с болезнями почек);

2) пути передачи:

- парентеральный (чаще при гемотрансфузиях);
- половой;
- контактно-бытовой;
- водный;
- пищевой;

3) восприимчивый коллектив: в группы риска входят пациенты, получающие гемотрансфузии; лица с инфекциями, передающимися половым путем; проститутки, наркоманы.

Этиопатогенез. TTV-вирус размножается в гепатоцитах, откуда поступает в кишечник и далее в фекалии. Так как вирус не имеет липидной оболочки, его инфекционность не снижается под воздействием жирных кислот, растворяющих данную оболочку.

Вирус можно обнаружить в слюне, семенной жидкости и в вагинальном секрете. Возможно бессимптомное носительство вируса. Он вызывает пожизненную вирусемию, при этом присутствует в самых разных участках организма, включая кости, лимфоузлы, легкие, печень, ткань мозга.

Клинические проявления. Инфекция протекает у 15–17% детей и взрослых в виде острого и хронического гепатита с респираторным синдромом. Инкубационный период варьирует от 6 до 12 недель. Заболевание начинается с повышения температуры, появления астенодиспептического синдрома, увеличения размеров печени, повышения активности ферментов. Чаще для острого гепатита TTV характерна безжелтушная форма.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: кровь, фекалии;
- 2) методы исследования:
 - молекулярно-генетическое исследование – ПЦР,
 - обнаружение антигена в фекалиях.

6.2.10.2. Микробиология SEN-гепатита

Гепатит SEN, названный по инициалам первого больного, у которого он был обнаружен, – вирусная инфекция, характеризующаяся поражением печени, чаще протекающая в виде вирусоносительства.

Возбудитель. В 1999 году в сыворотке крови больного ВИЧ-инфекцией был обнаружен SEN-вирус, относящийся к семейству *Circoviridae*.

Строение вириона. Это безоболочечная частица, которая содержит одну цепь ДНК. Размер 30–50 нм. Капсид кубического типа симметрии.

Антигенное строение. Выявлено до восьми генотипов. Чаще всего циркулируют генотипы D и H.

Культивирование. Находится в стадии разработки.

Репродукция. Вирусы размножаются в гепатоцитах.

Резистентность. Возбудитель устойчив к химическим и физическим воздействиям. Он выдерживает нагревание до 100 °С. Его антигенные свойства сохраняются даже после 10-минутного кипячения.

Эпидемиология:

1. Источники инфекции – больные ВГВ и ВГС, у которых часто в крови присутствуют вирусы SEND и SENH. Чаще всего вирус выявляется у пациентов, которые перенесли операцию на сердце или гемотрансфузию.

2. Пути передачи:

- парентеральный;
- контаминационный – при прохождении через родовые пути матери.

3. Восприимчивый коллектив – люди любого возраста.

Этиопатогенез не изучен. Клетками-мишенями являются гемопоэтические и лимфоидные клетки.

Клинические проявления. Вопрос практически не изучен. Обнаружено повышенное содержание маркеров SEND и SENH у больных с хроническими ГВ и ГС, у пациентов с первичной гепатоцеллюлярной карциномой.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования – кровь;
- метод исследования – молекулярно-генетическое исследование – ПЦР.

6.2.11. Микробиология арбо- и робовирусных инфекций

Эти инфекции объединяются в группу опасных и особо опасных острых лихорадочных природно-очаговых заболеваний вирусной этиологии, прежде всего по общим признакам: поражению мелких кровеносных сосудов, нарушению проницаемости сосудистой стенки, приводящему к возникновению геморрагического синдрома.

Возбудители – РНК- и ДНК-геномные вирусы, обладающие тропизмом к эндотелию мелких кровеносных сосудов.

Геморрагические вирусные лихорадки – это заболевания с природной очаговостью, т.е. зарегистрировать их можно в определенном ареале, в ограниченных областях. Среди геморрагических лихорадок вы-

деляют группу особо опасных в связи с тяжестью течения и высокой летальностью (лихорадка Эбола, Марбург, Ласса, желтые лихорадки). Кроме того, эту группу болезней объединяет общность многих процессов патогенеза.

При укусе членистоногих вирус проникает в кровь и накапливается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (лимфоцитах, макрофагах). В макрофагах происходит активация процессов перекисного окисления, приводящая к развитию изменений со стороны свертывающей системы крови. При внедрении вируса в тромбоциты и их агрегации происходит развитие геморрагического синдрома, увеличение активности гистаминовой системы, проницаемости сосудов, что обуславливает развитие периваскулярного серозно-геморрагического отека, сгущение крови, нарушение ее реологических свойств. Все указанные нарушения приводят к развитию тромбозов и деструкции клеток.

Под термином арбовирусы (англ. Arthropod-born viruses – вирусы, передаваемые членистоногими) подразумевают вирусы, передающиеся через укусы кровососущих членистоногих. Участие переносчика в передаче возбудителя обуславливает такие особенности арбовирусных инфекций, как сезонность, связанную с жизненным циклом переносчика, и распространение в регионах его обитания. Эти вирусы не вызывают летальных инфекций у членистоногих, у них инфекция может протекать бессимптомно. Источником инфекции являются мелкие грызуны. Арбовирусы обладают уникальной особенностью, они способны к репликации как при температуре тела позвоночных, так и при сравнительно низких температурах.

Насчитывают около 400 арбовирусов, относящихся к семействам тогавирусов, флавивирусов, реовирусов и т.д. Природные очаги арбовирусных инфекций встречаются во всех районах земного шара, но чаще в тропических зонах из-за обилия видов теплокровных животных и членистоногих. Они вызывают болезни с природной очаговостью.

Заболевания, вызываемые арбовирусами, могут проявляться в виде трех клинических синдромов:

- лихорадки с развитием артралгий и сыпи;
- энцефалита, нередко с летальным исходом;
- геморрагической лихорадки, часто с тяжелым течением и летальным исходом.

Робовирусы передаются между животными и людьми без посредников. К ним относятся хантавирусы (род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*) и аренавирусы (семейство *Arenaviridae*). Их бессимптомная персистенция происходит внутри мышевидных грызунов (анг. Rodens – грызуны). Вирусы этой группы способны выделяться с испражнениями и слюной грызунов, что определяет пути заражения новых особей.

6.2.11.1. Классификация арбовирусных и робовирусных лихорадок

1. Арбовирусные инфекции, передаваемые комарами.

Тогавирусные инфекции: карельская лихорадка, лихорадка Синд-бис, лихорадка Росс-Ривер; лихорадка О'Ньонг-Ньонг; лихорадка Чикунгунья; лихорадка Майаро; лихорадка леса Семлики; лихорадка Мукамбо.

Флавивирусные инфекции: лихорадка Денге; лихорадка Западного Нила; желтая лихорадка; лихорадка Вессельсброн; лихорадка Спандвени; лихорадка Буссукувара; лихорадка Кокобера.

Буньявирусные инфекции: лихорадка Батаи; африканские буньявирусные лихорадки: Буньямвера, Бвамба, Гермистон, Илеша, Татагине; североамериканские буньявирусные лихорадки: Кэш-Валли, Тенсав, Нортвей, Тлакоталпан, Форт-Шерман; южноамериканские С-вирусные лихорадки; лихорадка Рифт-Валли.

Реовирусные инфекции: лихорадка Орунго; лихорадка Банна.

2. Арбовирусные инфекции, передаваемые москитами.

Буньявирусные инфекции: москитные лихорадки: Сицилия, Неаполь, Тоскана; американские москитные лихорадки: Аленквер, Кандиру, Момумби, Пунта-Торо, Серра-Норте, Чагрес.

Буньявирусные инфекции: геморрагическая лихорадка Крым-Конго; лихорадка Дугбе; лихорадка Бханджа; лихорадка Иссык-Куль; лихорадка Тамды.

Рабдовирусные инфекции: лихорадки Чандипура; лихорадка Пири.

Флавивирусные инфекции: омская геморрагическая лихорадка; болезнь леса Киасанур; лихорадка Алхурма; лихорадка Карши.

Пикорнавирусные инфекции: лихорадка долины Сырдарьи.

Реовирусные инфекции: колорадская клещевая лихорадка.

Аренавирусные инфекции: лихорадка Кваранфил.

3. Зоонозные инфекции без трансмиссивной передачи.

Инфекции, связанные с заражением от грызунов.

Ареनावирусные инфекции: лимфоцитарный хориоменингит; лихорадка Ласса; аргентинская геморрагическая лихорадка; боливийская геморрагическая лихорадка; венесуэльская геморрагическая лихорадка.

Буньявирусные инфекции: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; хантавирусный кардиопульмональный синдром.

Филовирусные инфекции: геморрагическая лихорадка Марбург; геморрагическая лихорадка Эбола.

6.2.12. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства *Flaviviridae*

Возбудители относятся к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. Типовым представителем семейства является вирус желтой лихорадки.

Структура. Это сложные РНК(+)–геномные вирусы, сферической формы, диаметром до 60 нм. Геном состоит из линейной однонитчатой плюс-нитевой РНК, окруженной капсидом с кубическим типом симметрии и окруженный суперкапсидом.

В состав нуклеокапсида входят:

- структурный белок V_2 ,
- на поверхности суперкапсидной оболочки – гликопротеин V_2 , а на внутренней стороне – структурный белок V_3 .

Антигенное строение. Внутри семейства по антигенному родству вирусы сгруппированы в несколько комплексов: комплекс вирусов клещевого энцефалита; японского энцефалита; желтой лихорадки; лихорадки Денге.

Культивирование. Вирусы культивируются во многих первичных и перевиваемых культурах клеток человека и теплокровных животных, где они вызывают слабовыраженное цитопатическое действие. Возможно интрацеребральное заражение новорожденных мышей. Вирусы культивируют путем заражения желточного мешочка куриных эмбрионов.

Репродукция. При репродукции вирусы проникают в клетку путем рецепторного эндоцитоза, взаимодействуют с поверхностными гликолипидами. Репликация вируса происходит в цитоплазме. В последующем

вирусная оболочка сливается со стенкой вакуоли. В зараженной клетке находится только геномная РНК. Репродукция вирусов идет 12 часов. Созревание протекает путем почкования через мембраны эндоплазматической цепи.

Резистентность. Вирус инактивируется при 40 °С. Вирионы чувствительны к обработке органическими растворителями и детергентами. В замороженном состоянии при -70 °С сохраняется несколько лет.

6.2.12.1. Лихорадка Денге

Лихорадка Денге – арбовирусная природно-очаговая тропическая инфекция с трансмиссивным механизмом передачи, вызывающая выраженную интоксикацию, геморрагический синдром и токсический шок.

Геморрагическая лихорадка Денге (филлипинская, тайская, сингапурская, костоломная лихорадка) – тяжелое инфекционное заболевание, возникающее в результате повторного инфицирования вирусом Денге, которое характеризуется выраженным интоксикационным и геморрагическим синдромами, развитием ДВС-синдрома, а часто и токсического шока.

Возбудитель лихорадки Денге относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Эпидемиология:

- источники инфекции: больной человек; обезьяны;
- резервуаром служат обезьяны;
- путь передачи – трансмиссивный (переносчики – комары *Aedes niveus*, *Aedes aegypti*);
- восприимчивый коллектив: естественная восприимчивость людей высокая, чаще болеют дети и взрослые, живущие в эндемичных районах.

После перенесенной инфекции формируется типоспецифический иммунитет, стойкий и длительный.

Этиопатогенез. В организме комара вирус размножается и накапливается в слюнном аппарате переносчика. При кровососании инфицированный комар передает вирус человеку. Попав в организм со слюной инфицированного комара, вирус проникает в клетки ретикулоэндотелиальной системы и там размножается до двух недель. Отсюда, попадая в кровь,

вирус вызывает вирусемию с лихорадкой. В ходе генерализации процесса вирус разносится по организму, проникает в почки, печень, мышцы и головной мозг. Пораженные клетки лизируются и отторгаются. Это приводит к образованию в органах геморрагий, образовавшихся вследствие поражения мелких сосудов. Отторжение разрушенных клеток лежит в основе возникновения второй волны лихорадки и появления сыпи.

Клинические проявления: инкубационный период от 3 до 15 дней, чаще 5–7 дней). Начало заболевания острое: выражена интоксикация, резкая адинамия, высокая температура, головная боль, головокружение, тошнота, анорексия, боли в пояснице, миалгии, артралгические явления, петихии на лбу, конечностях, вокруг рта, возможны очаги кровоизлияния.

Новорожденные от инфицированной матери рождаются с клинической картиной геморрагической лихорадки.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования – кровь;
- 2) методы исследования:
 - вирусологическое исследование;
 - выделение вируса и его идентификации в РНИФ, ИФА с использованием моноклональных антител и антивидовой флюоресцирующей сыворотки;
 - обнаружение РНК вируса в ПЦР.

6.2.12.2. Желтая лихорадка

Желтая лихорадка – трансмиссивная инфекция с природной очаговостью из группы особо опасных геморрагических лихорадок, которая характеризуется лихорадкой, желтухой и геморрагическим синдромом.

Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Антигенное строение. Существуют три генотипа вируса – 1, 2А, 2В. Генотипы 1 и 2А распространены в Центральной и Западной Африке, генотип 2В – в Южной Америке. Генотип 2А передается среди городского населения через комаров *Aedes aegypti*.

Эпидемиология. Желтая лихорадка существует в двух формах:

1. Джунглиевой – распространена в Африке и Южной Америке – первичная форма. Природный зооноз.

Резервуаром и источниками инфекции являются обезьяны, опоссумы, броненосцы и муравьеды. У этих животных инфекция чаще протекает в латентной форме, переносчиком являются комары *Haemagogu equinus* и *Aedes africanus*. В городах чаще передается генотип вируса 2В и генотип 1.

2. Городской – источником является больной человек. Он становится заразным в течение последнего дня инкубационного периода и в первые три дня заболевания. Основным переносчиком вируса от больного человека к здоровому служит комар *Aedes aegypti*.

Передается в городах чаще генотип вируса 2А.

Эпидемиология:

- источники инфекции – человек и обезьяны;
- путь передачи – трансмиссивный;
- восприимчивый коллектив – в городах чаще болеют дети.

Этиопатогенез. В организм человека вирус проникает при укусе комаров и их кровососании. Попадает в клетки ретикулогистиоцитарной системы, а также в регионарные лимфоузлы, цикл размножения составляют неделю, что соответствует инкубационному периоду. Далее вирус проникает в кровь, вызывая волну вирусемии, которая продолжается несколько дней. С током крови вирус разносится по различным органам: печени, костному мозгу, селезенке и почкам, приводя к нарушению их функций.

Возбудитель обладает тропизмом к гепатоцитам, поэтому сильнее всего поражается печень. В гепатоцитах проходит активная репликация вируса, приводящая к некрозам в центральных отделах дольки печени, портальной зоне и инфильтрации гепатоцитов. При поражении почек развивается тубулярный некроз; миокарда – дегенеративные процессы; ЦНС – отек головного мозга, энцефалит. В селезенке и лимфоузлах наблюдаются геморрагии, гиперплазия фолликулов, очаги некроза, некроз гепатоцитов, поражение клубочкового аппарата почек.

Клинические проявления. Инкубационный период длится от 3 до 7 суток.

Начало болезни внезапное, с появления сильной головной боли; выраженных болей в пояснице, спине, конечностях.

Затем развиваются: лихорадка; гиперемия и одутловатость лица; отечность век; инъекция сосудов склер и конъюнктив; мучительная жажда,

тошнота, многократная рвота слизью и желчью; желтуха на 3–4-й день болезни; тромбогеморрагический синдром на 4–5-й день болезни.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования: кровь, биоптаты печени умерших.
- 2) методы исследования:
 - выделение вируса из крови не позднее 3–4-го дня болезни и из биоптатов печени путем заражения новорожденных белых мышей;
 - иммуноиндикация – выявление АГ вируса в ИФА, РСК;
 - серодиагностика (РТГА, РСК, ИФА).
 - выявление РНК вируса в ПЦР.

6.2.12.3. Кьясанурская лесная болезнь

Кьясанурская лесная болезнь – арбовирусная зоонозная инфекция, протекающая с выраженной интоксикацией, лихорадкой и геморрагическим синдромом.

Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Антигенное строение. Вирусы имеют тип- и группоспецифические антигенные детерминанты. Существуют два серотипа вируса.

Эпидемиология:

- резервуар и переносчики – иксодовые клещи, у которых установлена трансфазовая и трансвариальная передача вируса;
- путь заражения – трансмиссивный;
- восприимчивый коллектив – восприимчивость людей высокая (восприимчивы также обезьяны, крысы и коровы).

Этиопатогенез. Проникнув в организм, вирус попадает в кровь и диссеминирует по организму. Первоначально поражается печень (некроз долек). Очаги поражения возникают в кишечнике, почках и головном мозге. В паренхиме легкого возможно развитие интерстициального воспаления перибронхиального дерева с геморрагическим компонентом. Очаги воспаления возникают в селезенке.

Клинические проявления: инкубационный период от 3 до 8 дней; начало заболевания острое (высокая температура, озноб, головная боль, миалгия), гиперемия лица, конъюнктивит, лимфоаденопатия, часто развиваются пневмония и геморрагический синдром, увеличение печени, желтуха.

Микробиологическая диагностика:

- 1) материал для исследования – кровь;
- 2) методы исследования:
 - вирусологическое исследование – выделение вируса из крови больных путем заражения новорожденных белых мышей, куриных эмбрионов и культур клеток;
 - серодиагностика – РСК, ИФА.

6.2.12.4. Лихорадка Западного Нила

Лихорадка Западного Нила – острое трансмиссивное вирусное заболевание, которое характеризуется лихорадкой, серозным воспалением мозговых оболочек, лимфаденопатией, реже сыпью.

Возбудитель относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Антигенное строение. Вирус имеет нуклеокапсидный антиген и оболочечный гликопротеиновый антиген.

Эпидемиология:

- источники инфекции – дикие и домашние птицы, комары, клещи;
- путь передачи – трансмиссивный (переносчики комары рода *Culex*, а также аргасовые и иксодовые клещи);
- восприимчивость людей высокая, чаще болеют люди молодого возраста.

Этиопатогенез. Вирус проникает в кровь при укусе комара. В дальнейшем гематогенным путем диссеминирует по организму, поражая в первую очередь лимфатическую систему, вызывая лимфаденопатию. Процесс диссеминации приводит к поражению сосудов и к микроциркуляторным расстройствам, развитию тромбгеморрагического синдрома.

В ходе инфекции повреждаются оболочки и вещество мозга, что приводит к развитию менингеального синдрома и очаговой симптоматики.

Клинические проявления: инкубационный период составляет от 2 до 8 дней. Заболевание начинается остро, с повышения температуры до высоких цифр; наблюдается лихорадка в течение 4–12 дней; больных беспокоят мучительные головные боли, миалгии, скарлатиноподобная сыпь, возможно развитие менингита и энцефалита.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования: кровь.

б) методы исследования:

- вирусологическое исследование, заражение новорожденных белых мышей и культуры тканей;
- серодиагностика – обнаружение антител в реакции РИФ, ИФА.

**6.2.13. Микробиология инфекционных поражений,
вызванных вирусами семейства *Bunyaviridae***

Возбудители относятся к семейству *Bunyaviridae*, роду *Phlebovirus*.

Структура. Вирион сферической формы, диаметр 80–110 нм, окружен суперкапсидной оболочкой с шипиками.

Геном представлен сигментированной РНК(–), кольцевой, состоящей из трех сегментов: L-сегмент (большой); М-сегмент (средний); S-сегмент (короткий). На поверхности липопротеиновой оболочки находятся гликопротеины G_1 , G_2 .

Антигенное строение.

Каждый нуклеокапсид содержит:

1. N-белок, одноцепочечную РНК и фермент транскриптазу (РНК-зависимая РНК-полимераза).
2. Гликопротеины G_1 , G_2 – типоспецифические, обуславливающие гемагглютинирующие свойства.

Культивирование. Для культивирования используют культуры клеток из переносчиков, почки эмбриона человека, фибробласты. Универсальной моделью является заражение новорожденных мышей.

Репродукция. Основное место репродукции вируса – цитоплазма. Созревание вирусной частицы происходит в аппарате Гольджи. Далее вирусные частицы транспортируются к клеточной мембране. Вирус выходит из клетки путем экзоцитоза, реже при лизисе.

Резистентность. Возбудители чувствительны к действию эфира и детергентов. Инактивируются при 56 °С в течение 30 минут. Длительно сохраняют свою активность при замораживании.

6.2.13.1. Крым-Конго геморрагическая лихорадка

Крым-Конго геморрагическая лихорадка – острая природно-очаговая вирусная трансмиссивная инфекция, характеризуется генерализованным поражением сосудов, лихорадкой, интоксикацией и геморрагическим синдромом.

Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Nairovirus*.

Антигенное строение: белок N определяет группоспецифические свойства, гликопротеины (g1 и g2) – типоспецифические антигены.

Эпидемиология:

– резервуар инфекции – мелкие позвоночные животные, от которых через клещей заражается домашний скот, в организме клещей развивается виремия;

– источником инфекции являются клещи, преимущественно из рода *Hyalomma*, они же и переносчики инфекции;

– пути передачи: трансмиссивный (в результате присасывания иксодовых клещей); контактный – через кровь и кровяные выделения больного при попадании вирусосодержащего материала на кожу и слизистые оболочки, а также при раздавливании напивавшихся кровью клещей; воздушно-капельный;

– восприимчивость людей высокая.

Этиопатогенез. Инфицированные клещи при кровососании передают человеку вирус, который фиксируется и размножается в эндотелиальной системе. В дальнейшем вирус прорывает гематоэнцефалический барьер, что приводит к вирусемии. В ходе процесса поражается микроциркуляторное русло, образуются зоны некроза и разрыхления мембранных структур.

При воздействии вируса на эндотелий сосудов возникают условия для пареза сосудов и повышения их проницаемости. У больных регистрируется резко выраженный геморрагический синдром. Отмечаются кровоизлияния на различных участках кожи. Слизистая оболочка тонкой и толстой кишки гиперимирована. Паренхима печени тусклая, коричневая.

Клинические проявления: инкубационный период от 2 до 10 дней, начало болезни острое, отмечаются повышенная температура, голово-

кружение, сухость во рту, катаральные явления, рвота, боли в животе, геморрагическая симптоматика, петехиальная сыпь, поражения почек, ЦНС, желудочно-кишечного тракта.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования: кровь, секционный материал.
- методы исследования: иммуноиндикация – РСК, РПГА, РТГА; серодиагностика – РН, РСК, РТГА.

6.2.13.2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острая вирусная природно-очаговая болезнь, которая характеризуется лихорадкой, интоксикацией, преимущественным поражением почек, развитием тромбогеморрагического синдрома.

Возбудитель относится к семейству *Bunyaviridae*, роду *Hantavirus*.

Антигенное строение. Вирусы имеют антиген, связанный с нуклеокапсидом; два гликопротеида (g1 и g2), связанных с оболочкой.

Эпидемиология:

а) источники инфекции:

- грызуны, которые переносят бессимптомную инфекцию и длительно выделяют вирус с мочой и фекалиями;
- в антропургических очагах – крысы;

б) пути передачи:

- трансмиссивный (в результате присасывания гамазовых клещей);
- контактный – при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды (солома, сено и т.д.);
- воздушно-капельный;
- алиментарный;

в) восприимчивость людей высокая, но чаще заболевают мужчины в возрасте от 16 до 50 лет.

Этиопатогенез. Входными воротами является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, микротравмы, слизистая пищеварительного тракта.

Репликация вируса происходит в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла. В ходе инфекции повышается проницаемость клеточной мембраны, что приводит к гибели клеток. В просвет сосудов проникают

биологически активные вещества, действие которых вызывает расстройства микроциркуляции, развивается ДВС-синдром. Все перечисленные процессы приводят к поражениям многих органов, в частности почек.

Клинические проявления: инкубационный период от 20 до 25 дней, начало болезни острое, бурное, повышенная температура тела, головные, мышечные боли, сухость во рту, жажда, кашель, гиперемия лица, шеи, слизистой нёба и глотки, олигоурический период 7–10 дней, геморрагический синдром с кишечным кровотечением, кровь в рвотных массах, кровохарканье, петехиальная сыпь, вздутие живота болезненное при пальпации, увеличение печени, поражение нервной системы.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования: кровь, моча, секционный материал;
- методы исследования: вирусологическое исследование; серологическая диагностика (РИФ, ИФА); иммуноиндикация (РНИФ); молекулярно-генетическая диагностика (ПЦР).

6.2.14. Инфекционные поражения, вызванные вирусами семейства *Filoviridae*

Возбудители: вирус Марбурга, вирус Эбола. Вызывают особо опасные геморрагические лихорадки.

Структура. Вирион имеет нитевидную форму. Основная часть вириона – это нуклеокапсид, содержащий РНК(–) и структурные белки: NP-нуклеопротеид; VP30 – кофактор вирусной полимеразы; L-белок – вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза.

Три структурных белка ассоциированы с поверхностной мембраной: VP23, VP40 – играют роль матриксных белков; GP – комплекс поверхностных гликопротеидов – образуют внешние шипы вириона и состоят из двух субъединиц.

Антигенное строение. Вирусы Марбурга и Эбола различаются по антигенной структуре и отличаются от всех других известных вирусов.

Культивирование. Вирусосодержащий материал культивируют на культуре клеток Vero, SW13. Для культивирования используют периферические клетки крови.

Репродукция. Клетки – мишени вируса: моноциты, макрофаги, дендритные клетки, гепатоциты, реже эндотелиальные клетки. Вирусы свя-

зываются при помощи субъединицы GP1 с лектинами на поверхности клеток, активируют трансмембранную субъединицу GP2 и проникает в клетку в составе эндосомы. Мембрана вириона и эндосомы сливаются, нуклеокапсид выходит в цитоплазму клетки.

Репродукция филовирусов происходит в цитоплазме. Сборка вириона осуществляется на цитоплазматической мембране.

Резистентность. Вирусы устойчивы к действию факторов окружающей среды. Погибают при температуре 55–60 °С в течение 30 минут. Чувствительны к обработке детергентами, ультрафиолетовому излучению.

6.2.14.1. Микробиология лихорадки Эбола

Лихорадка Эбола – острая вирусная особо опасная инфекция, которая характеризуется тяжелым течением, с развитием геморрагического синдрома и высокой летальностью.

Возбудитель – вирус Эбола относится к семейству *Filoviridae*, роду *Ebolavirus* (рис. 14).



Рис. 14. Вирус Эбола (<https://ruherald.com/bostonskij-institut-infekcionnyh-zabolevanij-nachinaet-issledovanie-virusa-ebola/>)

Выделяют четыре вида вируса:

1. Эбола-вирус Берега Слоновой Кости – 1 штамм.
2. Эбол-вирус Рестон – 4 штамма.
3. Эбола-вирус Заир – 6 штаммов.
4. Эбола-вирус Судан – 2 штамма.

Эпидемиология:

- резервуар инфекции – грызуны;
- источник инфекции – больной человек, от больного вирус выделяется около трех недель. Возможно, вирус передают обезьяны;
- пути передачи: контактный; половой; искусственный;
- восприимчивость людей высокая.

Этиопатогенез. Вирус проникает в организм человека через кожные покровы и слизистые оболочки. Первичная репликация происходит в лимфатических узлах, селезенке, возможно, в макрофагах. Массивное размножение и распространение вируса вызывает волну вирусемии, которая сопровождается лихорадкой, интоксикацией, приводящей к полиорганному повреждению.

В ходе инфекции возникает геморрагический синдром, начинающийся с повреждения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, далее развивается ДВС-синдром. Поражения обусловлены прямым повреждающим действием вируса и иммунокомплексным воздействием. Возникают множественные геморрагии, очаги некроза гепатоцитов, инфильтрация перипортальной зоны лимфоидными элементами, гистiocитами.

Клинические проявления: инкубационный период длится от 4 до 7 суток; инфекция начинается остро, с головной боли, артралгии, миалгии; повышается температура тела, отмечаются боль в груди, кашель, сухость слизистых оболочек в горле, трещины на языке и губах, язвы в гортани; появляется сыпь на сгибательных поверхностях предплечий и верхней части голени, с 3–4 дня развивается геморрагический синдром, который проявляется кровотечением из носа, желудка, кишечника, матки; боль в животе, понос, рвота; развиваются обезвоживание и кахексия.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования: кровь, слизь из носоглотки, моча;
- методы исследования: вирусологическое исследование, культивирование вирусосодержащего материала на культуре клеток Vero; иммуноиндикация – ИФА-*Elaise*; серодиагностика – ИФА, обнаружение IgM и IgG на 8–10-й дни заболевания; молекулярно-генетические методы диагностики – ОТ-ПЦР.

6.2.14.2. Лихорадка Марбург

Лихорадка Марбург – острая зоонозная особо опасная инфекция, протекающая с поражением капилляров, выраженным геморрагическим синдромом, диареей, интоксикацией.

Возбудитель относится к семейству *Filoviridae*, роду *Marburgvirus*. Известно шесть штаммов вируса Марбург.

Эпидемиология:

1) источники инфекции:

– обезьяны – африканские зеленые мартышки (они и резервуар инфекции);

– больной лихорадкой Марбург (вирус сохраняется в организме переболевшего человека до трех месяцев);

2) пути передачи:

– воздушно-капельный;

– контактный;

– искусственный;

3) восприимчивость невысокая, болеют взрослые люди.

Этиопатогенез. В первые дни инфекционного процесса возникает тромбоз капилляров и мелких кровеносных сосудов. Это приводит к нарушению кровоснабжения органов. Вирус нарушает работу печени, почек, надпочечников. Во всех органах обнаруживаются зоны некроза, происходит инфильтрация органов плазматическими клетками.

Клинические проявления: инкубационный период от 2 до 16 дней; начало заболевания острое, с повышения температуры, головной боли, лихорадки; отмечаются сухость и боли в горле, рвота и диарея, обезвоживание; на 5-е сутки на теле появляется макулопапулезная сыпь; через неделю проявляется геморрагический диатез; наблюдаются кровотечения из десен, тонкой кишки, влагалища; в процесс вовлекаются печень, почки; на твердом нёбе, языке появляются везикулы, переходящие в эрозии.

Микробиологическая диагностика:

а) материал для исследования: кровь, слизь из носоглотки, моча;

б) методы исследования:

– вирусологическое, культивирование вирусосодержащего материала на культуре клеток Vero;

- иммуноиндикация – ИФА-*Elaise*;
- серодиагностика – ИФА, обнаружение IgM и IgG на 8–10-й день заболевания;
- молекулярно-генетические методы диагностики – ОТ-ПЦР.

6.2.15. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства *Arenaviridae*

Возбудители – вирус лихорадки Ласса и вирус лимфоцитарного хориоменингита.

Структура. Вирион сферической формы. Геном представлен двумя сегментами одноцепочечной РНК. Вирион окружен оболочкой с булавовидными гликопротеиновыми шипами GP1 и GP2. Капсид спирального типа. В состав вириона входят белки: NP, связанные с геномной РНК; LP-вирусная РНК-полимераза.

Антигенное строение:

- группоспецифические антигены – антигены нуклеокапсида;
- типоспецифические антигены.

Культивирование. Культивирование проводят в курином эмбрионе, культуре клеток Vero.

Репродукция. Репродукция аренавирусов осуществляется в цитоплазме клетки. Выход вириона происходит путем почкования через плазматическую мембрану клетки.

Резистентность. Аренавирусы высокочувствительны к действию ультрафиолетового излучения, детергентов и нагреванию.

6.2.15.1. Лихорадка Ласса

Лихорадка Ласса – острая вирусная природно-очаговая инфекция, протекающая с поражением органов дыхания, печени, почек и нервной системы, развитием тромбогеморрагического синдрома и характеризующаяся тяжелым течением и высокой летальностью.

Возбудитель относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*.

Антигенное строение:

- внутренний белок – группоспецифический антиген;
- наружный белок – типоспецифический антиген.

Эпидемиология:

1. Резервуар инфекции – африканские крысы рода *Mastomy*. У грызунов инфекция может протекать пожизненно в виде хронической бессимптомной персистирующей инфекции. Вирус выделяется со слюной, фекалиями и мочой.

2. Источник инфекции – больные люди.

3. Пути передачи:

- алиментарный;
- воздушно-капельный;
- контактно-бытовой;
- трансмиссивный;

4. Восприимчивый коллектив – дети и взрослые, восприимчивость людей высокая.

Этиопатогенез. Вирус проникает в организм через слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного трактов. Интенсивно размножается в регионарных лимфатических узлах, что приводит к вирусемии с диссеминацией вируса. В первую очередь поражается мононуклеарно-фагоцитарная система. При поражении моноцитов регистрируется большой выброс цитокинов, что вызывает полиоргannую патологию, нарушение проницаемости сосудов, развитие ДВС-синдрома. Все перечисленное приводит к развитию тяжелых некротических процессов, возникающих чаще в печени и почках.

Клинические проявления: инкубационный период от 7 до 10 дней; начало заболевания постепенное; в ранней стадии озноб, мышечные боли, недомогание; повышается температура; головная боль, менингеальные симптомы; боль в горле; увеличиваются периферические лимфоузлы; возможно развитие крупнопапулезной сыпи; кашель с мокротой; признаки инфильтрации легочной ткани, часто развивается плеврит; беспокоят боли в животе, тошнота, частый жидкий стул.

Микробиологическая диагностика:

1) материалы для исследования: кровь, отделяемое глотки; плевральная жидкость, моча;

2) методы исследования:

– вирусологическое исследование; вирус можно выделять из крови больного в течение двух недель от начала болезни, из мочи – в течение месяца;

– серодиагностика – определение антител в парных сыворотках больного – ИФА, РСК, ПИФ;

– иммуноиндикация – РИФ, ИФА.

6.2.15.2. Лимфоцитарный хориоменингит

Лимфоцитарный хориоменингит – вирусная инфекция, сопровождающаяся преимущественным поражением мозговых оболочек и сосудистых сплетений ЦНС.

Возбудитель относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*.

Антигенное строение: внутренний белок является группоспецифическим антигеном; наружные белки – типоспецифические антигены, представлены гемагглютинином.

Эпидемиология:

а) резервуаром и источниками инфекции являются серые домовые мыши (основной резервуар), морские свинки, хомяки, в организме которых вирус долго персистирует; вирусы выделяются с носовой слизью, мочой и калом;

б) пути передачи:

- алиментарный (употребление инфицированных пищевых продуктов);
- аэрогенный;
- трансплацентарный;
- трансмиссивный;

в) восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Распространение вируса происходит гематогенно, что приводит к развитию отека и лимфоцитарной инфильтрации мягкой мозговой оболочки и хориоидальных сплетений. Это приводит к усиленной продукции цереброспинальной жидкости. Основные патологические изменения ярче всего выражены на основании мозга. При этом сосуды мозгового вещества, коры и ствола, особенно бульбарного отдела, гиперемированы, периваскулярные пространства расширены. Для лимфоцитарного хориоменингита характерны острое и хроническое прогрессирующее течение с поражением ЦНС.

Прогрессирующее поражение ЦНС обычно наблюдается при внутриутробном заражении плода. При этом заболевание протекает по типу менингоэнцефалита и заканчивается сращением мозговых оболочек, заращиванием ликворопроводящих путей с формированием гидроцефалии, сопровождается инфильтрацией и высоким титром противовирусных антител в цереброспинальной жидкости.

Клинические проявления: менингит; парезы мышц, иннервируемых III, VI и VII черепно-мозговыми нервами; появление патологических рефлексов (Бабинского, Гордона, Россолимо); мозжечковые расстройства в виде шаткости походки, неустойчивости.

Микробиологическая диагностика:

1) материал для исследования: слизь из носоглотки, кровь, ликвор, моча, секционный материал.

2) методы исследования:

- ОТ-ПЦР – используется для окончательной идентификации вируса лимфоцитарного хориоменингита;
- вирусологическое исследование.

6.2.16. Микробиология инфекционных поражений, вызванных вирусами семейства *Togaviridae*

Возбудители – из семейства *Togaviridae*, рода *Alphavirus*.

Структура. Геном *Alphavirus* семейства *Togaviridae* представлен РНК(+), гены кодируют структурные и неструктурные белки, РНК окружена капсидной оболочкой с кубическим типом симметрии, имеется суперкапсид. На поверхности суперкапсидной оболочки располагаются гликопротеины E1, E2 и E3.

Антигенное строение:

- протективный, видоспецифический АГ-гликопротеин E2 участвует в процессе адсорбции;
- E1-гликопротеин – гемагглютинин;
- белок С-нуклеокапсида – родоспецифический антиген.

Культивирование. Культивируют в культуре клеток фибробластов куриного эмбриона. К вирусу восприимчивы 1–3-дневные новорожденные мыши при интрацеребральном, подкожном и внутрибрюшном заражении. Возможно заражение куриных эмбрионов.

Репродукция. Процессы репродукции происходят в цитоплазме клетки хозяина. Сборка и почкование вириона происходят на цитоплазматической мембране.

Резистентность. Вирусы чувствительны к эфиру и детергентам. При замораживании сохраняют инфекционную активность.

6.2.16.1. Лихорадка Чикунгунья

Лихорадка Чикунгунья – природно-антропургическая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, протекающая с лихорадкой и интоксикацией.

Возбудитель – *Alphavirus* из семейства *Togaviridae*.

Антигенное строение. По антигенной структуре вирус входит в антигенный комплекс лихорадок Леса Семлики. Антигенная структура включает капсидный родоспецифический С-белок; гликопротеины суперкапсида Е1, Е2, Е3: Е1 – определяет геммаглютинирующую активность, Е2 – индуцирует синтез нейтрализующих антител.

Эпидемиология:

– резервуар и источники инфекции: больной человек в течение первых 4–10 дней болезни; обезьяны – носители вируса, летучие мыши, грызуны;

– путь передачи – трансмиссивный, при котором переносчиками являются комары *A. aegyptii* и *A. africans* – в Африке; *A. aegypti* в Индии, Юго-Восточной Азии;

– восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Передача вируса от человека к человеку происходит через 10 дней после укуса зараженного комара. Комары при кровососании передают вирус в кровь, что приводит к возникновению вирусемии, уровень которой очень высок. Первичная репродукция вируса происходит в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и лимфатических узлах. Генерализация возбудителя приводит к поражению ЦНС, печени, селезенки и почек.

Клинические проявления: инкубационный период от 1 до 3 дней; начало внезапное с появления лихорадки; возникновения артралгий, болей в позвоночнике; беспокоят головная боль; на туловище возникает зудящая макуло-папулезная сыпь; отмечается запор.

Микробиологическая диагностика:

1) материалы для исследования: кровь, ликвор;

2) методы исследования:

– вирусологическое – выделение вируса проводят путем заражения новорожденных мышей и культуры тканей;

– серодиагностика – обнаружение антител в парных сыворотках больного – РСК, РТГА, РИФ, ИФА;

- иммуноиндикация вируса – РТГА, РИФ, ИФА;
- молекулярно-генетическая диагностика – ДНК-гибридизация, ПЦР.

6.3. Микробиология новых микозов

6.3.1. Микробиология инфекционных поражений, вызванных грибами *Pneumocystis carinii*

Пневмоцистоз – грибковое заболевание, обусловленное *Pneumocystis carinii*, который является одной из наиболее частых причин развития пневмоний у лиц с ослабленным иммунитетом.

Возбудитель – *Pneumocystis carinii* – дрожжеподобный гриб, внеклеточный паразит. Обладает тропизмом к легочной ткани. Раньше его относили к простейшим, в настоящее время доказана принадлежность к грибам. Пневмоцисты, полученные от человека с интерстициальной пневмонией, были выделены в отдельную группу – *Pneumocystis jiroveci* (рис. 15).

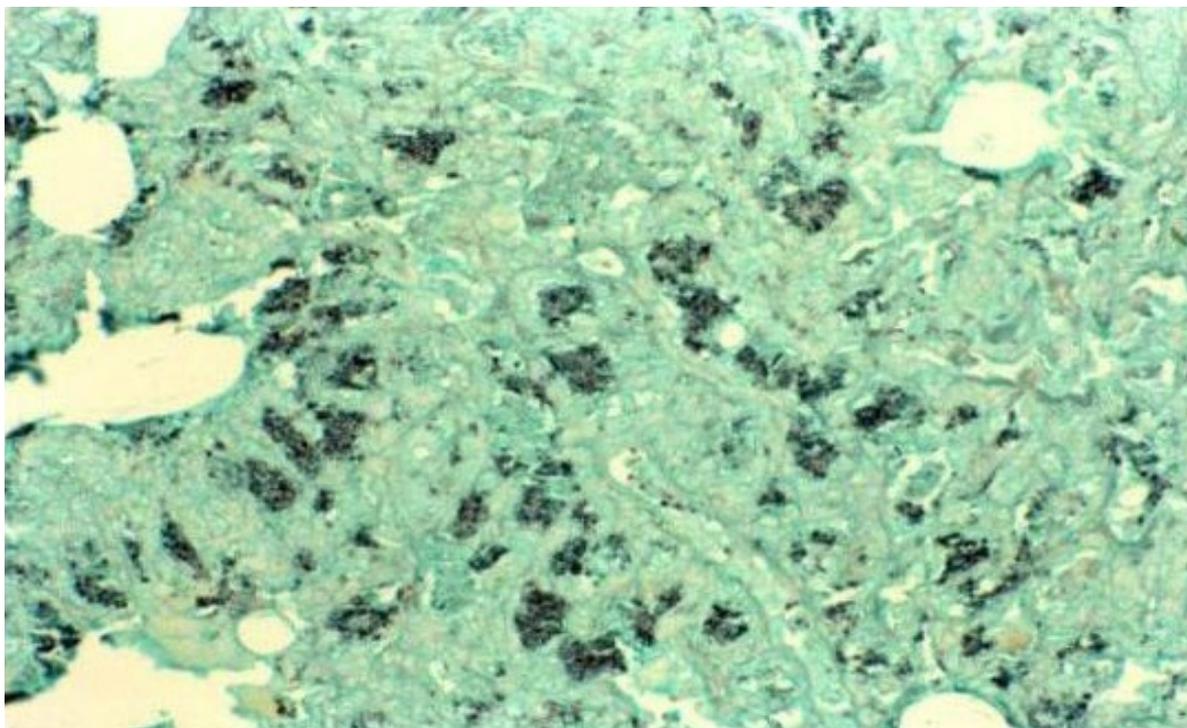


Рис. 15. *Pneumocystis carinii* (<https://mbmedicall.com/lor/razvitie-pnevmonii-pri-vich/>)

Морфология. Форма клетки овальная, покрытая пелликулой и капсулой, размер – от 1,5 до 5 мкм. Ядро окружено двуслойной оболочкой. Размеры цисты 4–8 мкм, она имеет толстую трехслойную стенку, а внутри образуются спорозоиты. Это внутрицистные тела в диаметре 1–2 мкм. После выхода из цисты они превращаются во внеклеточные трофозоиты.

Антигенное строение не изучено.

Культивирование. Гриб не растет на искусственных питательных средах. Возможно культивирование в организме животных. Обладает тропизмом к легочной ткани.

В жизненном цикле гриба выделяют три стадии:

I стадия – трофозоитная, которая характерна для бесполого цикла (размножаются двойным делением);

II стадия – прецистная, или спороцистная (вторичная стадия). Это половая фаза, в которой гаплоидные трофические формы путем конъюгации превращаются в диплоидную зиготу;

III стадия – цистная фаза, в которой прециста превращается в цисту, содержащую восемь спор.

Факторы патогенности:

– ферменты: энолаза, дигидрофолатредуктаза, тимидилатсинтетаза, тубулин, актин;

– капсула.

Резистентность: устойчив к факторам внешней среды.

Эпидемиология:

1) источник инфекции – человек, часто больной ВИЧ-инфекцией;

2) пути передачи:

– воздушно-капельный;

– возможен трансплацентарный;

3) восприимчивый коллектив – чаще болеют дети (на 4–6-м месяце жизни – недоношенные, гипотрофичные; в более старшем возрасте – больные гемобластозом, со злокачественными образованиями).

Группы риска: онкологические и гематологические больные; реципиенты трансплантантов; лица, принимающие иммунодепрессанты и глюкокортикоиды; больные ВИЧ-инфекцией.

Этиопатогенез. Пневмоцистоз – это оппортунистическая инфекция, возникающая чаще у лиц с иммунодефицитом. При первичном пневмоцистозе патологический процесс начинается с поражения легочной ткани. Накопление в ходе процесса пневмоцист приводит к повреждению

стенок альвеол. Стенка увеличивается в размере от 5 до 20 раз, снижается ее способность выполнять свои функции. Альвеолы постепенно заполняются пенистым экссудатом, в котором содержится большое число пневмоцист. Наблюдаются повреждения сурфактанта большим поверхностным гликопротеидом пневмоцист, что приводит к нарушению дыхания. В ходе процесса наблюдается усиление нарушения альвеолярно-капиллярного блока, развивается инфильтрация плазматическими клетками.

Все перечисленные процессы приводят к нарастанию дыхательной недостаточности и образованию ателектазов. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживают ярко выраженную билатеральную инфильтрацию, которая распространяется от корней легких к периферии.

Клинические проявления: инкубационный период продолжается от 2 до 5 дней. Инфекция развивается постепенно. Пневмония в начале заболевания носит неспецифический характер: лихорадка, кашель, диспноэ, мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы.

Основные клинические проявления: дыхательная недостаточность, одышка, артериальная гипоксия. При рентгенологическом исследовании легких выявляется «облаковидная туманность», инфильтрация, которая распространяется от корней легких к периферии – специфические изменения.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования:

- свободно отделяемая мокрота, индуцированная мокрота, аспират из трахеи и бронхов, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, биоптаты легкого, полученные при трансбронхиальной биопсии, плевральная жидкость, кровь;
- у онкогематологических больных – жидкости бронхоальвеолярного лаважа;
- у новорожденных – трахеальный аспират;

II. Методы исследования:

1. Микроскопия окрашенных мазков мокроты и слизи, полученных при глубоком откашливании или индуцированных ингаляцией, бронхоальвеолярного лаважа, или прямой ларингоскопии. **Пневмоцисты можно обнаружить не ранее двух недель от начала болезни (!).**

2. С учетом микотической природы возбудителя предложен новый химиофлюоресцентный агент для выявления бета-подобных полимераз грибковых клеток – калькофлюор.

3. Для идентификации ДНК пневмоцист используют ПЦР.
4. Исследование биоптатов проводят методами иммунофлюоресценции и иммуногистохимии с использованием моноклональных антител.
5. Серодиагностика с целью определения IgG в парных сыворотках.
6. Рентгенография легких.

6.4. Микробиология новых инвазий паразитарной ЭТИОЛОГИИ

6.4.1. Микробиология инвазивных поражений, вызванных паразитом *Cryptosporidium parvum*

Криптоспороидоз (острая диарея) – протозойное заболевание, протекающее с преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Возбудитель – *Cryptosporidium parvum*, относится к подклассу *Coccidia*, отряду *Eucoccidia*, семейству *Cryptosporidiidae*.

Морфология. Ооцисты эллипсоидной формы, окруженные двуслойной оболочкой. Размеры колеблются от 2,5 до 7 мкм. На одном полюсе имеется прикрепительная органелла. Внутри ооцисты расположены четыре спорозонта.

Место паразитирования. Криптоспоридии локализуются преимущественно в тонком кишечнике, хотя в последние годы стали регистрироваться и случаи респираторного криптоспороидоза (особенно у больных ВИЧ-инфекцией).

Устойчивость возбудителя во внешней среде. Ооцисты способны сохраняться в окружающей среде до нескольких месяцев. Резистентны к дезинфицирующим веществам. В воде при 20–25 °С сохраняются до четырех месяцев.

Эпидемиология:

а) источники инвазии:

- больной человек;
- различные животные (кошки, собаки, телята, овцы, куры и другие);

б) пути передачи:

- контактно-бытовой;
- алиментарный;
- водный;

в) восприимчивый коллектив – группы риска: дети от 1 года до 5 лет; животноводы; туристы (диарея путешественников); сотрудники паразитологических лабораторий; лица с иммунодефицитом (СПИД-ассоциированная инвазия).

Этиопатогенез. Человек заглатывает цисты с пищей и водой. Они попадают на слизистую кишечника, повреждают микроворсинки кишечника, что приводит к сокращению всасывающей поверхности слизистой и развитию синдрома мальабсорбции и возникновению диареи.

Возбудитель выделяет холероподобный энтеротоксин, который повышает продукцию цАДФ в проксимальной части кишечника, что предопределяет гиперсекрецию жидкости. В результате нарушения всасывания жидкости развивается водянистая диарея, приводящая к обезвоживанию организма.

Клинические проявления: инкубационный период колеблется от 3–5 дней до двух недель; начало болезни острое; основные клинические симптомы: водянистая диарея, частый стул, зловонные испражнения; общая слабость, головная боль, урчание и боли в животе; отмечается лихорадка; длительность инвазии 6–9 дней, заканчивается выздоровлением.

Микробиологическая диагностика:

- материал для исследования: фекалии, биоптаты кишечника, кровь;
- методы исследования: микроскопия мазков фекалий с целью обнаружения ооцист криптоспоридий;
- серологическая диагностика – ИФА, НРИФ, РИД;
- ПЦР с целью обнаружения НК.

6.4.2. Микробиология инвазивных поражений, вызванных паразитом *Isospora belli*

Изоспороз – антропонозная протозойная инвазия с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта.

Возбудители – *Isospora belli*, *Isospora natalensis* относятся к простейшим *Protozoa*, классу *Telosporea*, отряду *Eucocidia*, роду *Isospora*.

Морфология. Ооцисты *Isosporabelli* имеют размеры 23–33 x 12–16 мкм. Ооцисты *Isospora natalensis* имеют более крупные размеры. Зрелая оо-

циста содержит две зрелых спороцисты, в каждой из которых содержится по четыре спорозоида.

Место паразитирования. Локализуются в тонком кишечнике человека.

Устойчивость возбудителя во внешней среде. Возбудитель устойчив во внешней среде, где протекает экзогенная стадия его развития – процесс спорогонии.

Эпидемиология:

1. Источник инвазии – больной человек, который служит источником заболевания, начиная с окончания препатентного периода до окончания болезни и еще несколько недель после исчезновения клинических симптомов. Ооцисты выделяются с фекалиями и созревают до инвазионной стадии в окружающей среде.

2. Пути передачи:

- контактно-бытовой;
- водный;
- пищевой;

3. Восприимчивый коллектив: чаще болеют дети; лица с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные).

Этиопатогенез. Заражение происходит при заглатывании зрелых цист изоспор. В кишечнике из них выходят спорозоида, которые проникают в эпителиальные клетки двенадцатиперстной и тощей кишок, где они превращаются в трофозоида, а потом в шизонты. Из них образуются особи, которые выходят в просвет кишечника и заражают новые эпителиальные клетки. Это бесполое размножение, которое многократно повторяется.

Далее образуются половые клетки, происходит оплодотворение и образовавшаяся зигота поступает в просвет кишечника. Зигота покрывается оболочкой и превращается в ооцисту, которая выделяется с фекалиями в окружающую среду.

Прикрепившись к эпителию кишечника, изоспоры разрушают ворсинки эпителия тонкого кишечника. Происходит нарушение процессов всасывания. Все перечисленное приводит к развитию энтерита и энтероколита. Изоспоры в фекалиях появляются во время половой фазы их жизненного цикла, что совпадает с периодом стихания клинических проявлений болезни.

Изоспороз – СПИД-ассоциированная инвазия. У больных СПИДом паразиты могут выйти за пределы слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к развитию диссеминированного процесса.

Клинические проявления. Инкубационный период длится от 5 до 7 дней. Основные клинические проявления: тошнота, рвота, головная боль, слабость, боли в животе, жидкий стул до 10 раз в сутки, фекалии водянистые с примесью слизи и крови. Иногда инвазия сопровождается лихорадкой. Через 8–10 дней наступает спонтанное выздоровление. Ооцисты выделяются с калом в течение 15 месяцев.

Микробиологическая диагностика:

I. Материал для исследования: фекалии, дуоденальное содержимое, биоптаты слизистой тонкого кишечника, кровь.

II. Методы исследования:

1. Микроскопия нативных и окрашенных по Цилю – Нильсену мазков фекалий с целью обнаружения ооцист. Диагностика в острый период затруднена, так как ооцисты в фекалиях отсутствуют.
2. Использование метода обогащения.
3. Иммунологическая диагностика – ИФА.

ГЛАВА 7. БИОПЛЕНОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Современные представления об особой форме существования микробов как хорошо организованного взаимодействующего сообщества, покрывающего поверхности слизистых оболочек, дополнены пониманием их качественного перехода в пространственно-функциональную организованную форму сосуществования и взаимодействия с макроорганизмом – биопленки.

Физиологические процессы, происходящие в биопленке, отличаются от таковых у чистых культур этих же бактерий: конечные реакции патогенов на изменение условий окружающей среды в биопленке отличаются от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Такая симбиотическая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность и является основой конкурентного выживания в экологической нише.

Открытия, связанные с изучением биопленок, являются одним из наиболее важных достижений медицинской и клинической микробиологии в настоящее время. Все микроорганизмы нормальной микрофлоры в организме человека существуют в составе биопленок, с которых начинается развитие любой инфекции. Биопленки – это сообщества микроорганизмов, поддерживающих свой состав и расселяющиеся за счет клеток, которые периодически освобождаются и мигрируют, способствуя распространению инфекции. Биопленки разных микробов имеют сходный принцип строения. Все они содержат бактерии и межклеточный матрикс, в котором выделяют поверхностную оболочку, ограничивающую сообщество от окружающей среды.

Формирование биопленки – динамический пошаговый процесс, включающий в себя прилипание к поверхности, рост, образование подвижных форм и внеклеточную продукцию хемокинов в ответ на изменения окружающей среды.

Выделяют несколько стадий развития биопленки:

Процесс формирования биопленки можно представить следующим образом:

1. Обратимое прикрепление к поверхности. Чаще всего микроорганизмы существуют в виде свободно плавающих масс или единичных (например, планктонных) колоний. Однако в нормальных условиях большинство микроорганизмов стремится прикрепиться к поверхности и, в конечном счете, образовать биопленку.

2. Перманентное прилипание к поверхности. По мере размножения бактерий они более прочно прилипают к поверхности, дифференцируются, обмениваются генами, что обеспечивает их выживаемость.

3. Формирование слизистого защитного матрикса / биопленки. При присоединении бактерии начинают образовывать экзополисахаридный окружающий матрикс, известный как внеклеточное полимерное вещество (extracellular polymeric substance). Это предохранительный матрикс, или «слизь». Мелкие колонии бактерий затем образуют первоначальную биопленку.

Микроорганизмы, входящие в состав биопленки, существуют в двух формах: фиксированной к поверхности и планктонной, свободноплавающей, являющейся субстратом распространения инфекции из ее первичного локуса.

Существование бактерий внутри изолированных биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Бактерии в биопленках имеют повышенную выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков. Устойчивость, обусловленную свойствами клеток биопленок, связывают с формированием бактерий, получивших название «персистеры». Персистеры находятся в состоянии полной устойчивости практически ко всем препаратам.

Исследования продемонстрировали, что несколько сотен белков и мРНК дифференцированно экспрессируются в биопленках и планктонных клетках. Исследования продемонстрировали, что экспрессия различных генов последовательно обеспечивает различные процессы развития биопленки: адгезию, гифообразование, обеспечение лекарственной устойчивости, синтез белков внеклеточного матрикса.

Всего несколько генов, экспрессия которых приводит к формированию биопленки, являются «дирижерами» регуляции этих процессов. На сегодня обозначено около 50 регуляторов транскрипции и 101 не-

регуляторный ген, которые играют значимую роль в образовании биопленки. Данные регуляторы непосредственно связываются с промоторами транскрипции и тем самым в дальнейшем регулируют экспрессию 1000 генов-мишеней, некоторые из которых в рамках каскада взаимозависимых процессов также обладают свойствами транскрипционных регуляторов.

Процесс формирования биопленки начинается с момента присоединения клеток друг к другу и к поверхности макроорганизма.

Появление этой способности является первым этапом в формировании биопленки и имеет решающее значение для всех последующих этапов ее развития.

С образованием биопленки связывают особенности течения инфекционного процесса при ангиогенном сепсисе, уроинфекциях, инфекционном эндокардите, муковисцидозе, хроническом бактериальном простатите, периодонтите, остром среднем отите. Среди возбудителей, образующих биопленки, наибольшее клиническое значение имеют *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Coagulase-negative staphylococcus (CNS)*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*

Тропность биопленок к инертным поверхностям приводит к колонизации венозных, уретральных и внутриполостных катетеров, эндотрахеальных трубок, протезов и различных имплантатов, контактных линз, внутриматочных приспособлений.

Существует определенная взаимосвязь между микроорганизмом и его приверженностью к образованию биопленок на различных медицинских устройствах, имплантированных в ходе операций и манипуляций пациентам. Когда биопленки достигают определенного размера, от них начинают отрываться части, которые разносятся с кровотоком по организму. Происходит образование новых очагов биопленки, что можно рассматривать как аналог метастазирования злокачественных клеток.

7.1. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока

Трудно представить себе современную медицину без обеспечения сосудистого доступа. Во многих случаях это достигается путем постановки центрального венозного катетера (ЦВК), который необходим для

введения лекарственных средств, электролитов, компонентов крови и парентерального питания.

Микроорганизмы прикрепляются к поверхности катетера за счет неспецифических механизмов адгезии. После прикрепления к поверхности катетера происходит быстрое формирование биопленки, которая состоит из нескольких слоев микроорганизмов, покрытых общей гликолипидной структурой.

Выделяют несколько путей колонизации и инфицирования ЦВК:

1. Миграция бактерий с кожных покровов. Проникновение микроорганизмов, представителей нормальной микрофлоры кожи пациента по наружной поверхности катетера – экстралюминальный путь. Такой вариант наиболее вероятен для непродолжительно стоящих катетеров в течение 10 суток после установки.

В более поздний период возрастает вероятность колонизации внутренней поверхности катетера интралюминально – при нарушении асептики во время ухода за катетером.

2. Колонизация наружного отверстия катетера.

3. Инфицирование за счет переливания контаминированных инфузионных растворов через введенный катетер.

4. Гематогенное инфицирование катетера.

Ключевым моментом в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций (КАИК) является формирование на внутренней или наружной поверхности катетера микробной биопленки, которая находится в двух состояниях:

1. Сессильным – медленно делящиеся бактериальные клетки и межклеточный матрикс.

2. Планктонном, определяющем клиническую картину и характер инфекции. Входящие в биопленку микроорганизмы чаще всего находятся в покоящемся состоянии, благодаря чему повышается их устойчивость к антибиотикам. В отдельных участках биопленки могут возникать очаги пролиферации.

Методы определения обсемененности катетера:

1. Полуколичественный метод позволяет оценить колонизацию только наружной поверхности катетера. При его постановке дистальный отдел извлеченного катетера четырехкратно прокатывают по поверхности кровяного агара и через 48 часов после инкубации проводят подсчет выросших колоний микроорганизмов. Положительный результат более 15 КОЕ – катетер является источником инфекции кровотока.

2. Количественный метод позволяет оценить колонизацию внутренней поверхности катетера. При этом дистальный отдел катетера помещают в бульон и обрабатывают ультразвуком. Материал высевают на кровяной агар. Через 48 часов производят подсчет выросших колоний. Обсемененность более 10^3 свидетельствует о наличии катетерной инфекции.

Колонизация ЦВК может сопровождаться различными клиническими проявлениями или протекать бессимптомно.

В настоящее время предлагается следующая классификация и критерии диагностики КАИК:

1. Колонизированный катетер. В этом случае не наблюдается клинической симптоматики:

– отмечается рост бактерий > 15 КОЕ (этим методом можно оценить только колонизацию наружной поверхности катетера);

– отмечается рост бактерий $> 10^3$ КОЕ/мл (позволяет оценить колонизацию наружной и внутренней поверхности катетера).

2. Инфекции места введения катетера. Сопровождается гиперемией, болезненностью, нагноением в пределах 2 см от места введения катетера.

3. «Карманная инфекция». Наблюдается нагноение подкожного кармана в месте имплантированного катетера.

4. Туннельная инфекция. Наблюдается гиперемия, уплотнение, нагноение в пределах 2 см от места введения катетера и по направлению вдоль туннелизированного катетера.

5. Инфекция, связанная с инфузатом. Выделение одного и того же микроорганизма из переливаемого раствора и периферической вены при наличии системных признаков инфекции.

6. Выделение одного и того же микроорганизма из удаленного ЦВК и периферической вены у пациента с клинической картиной инфекции кровотока при отсутствии других очагов. Исчезновение клинической картины после удаления катетера.

7. Щеточное устройство для обследования катетера. Используется внутрипросветное щеточное устройство, которое предназначено для забора материала из просвета функционирующего венозного катетера *in situ* для определения его инфицированности.

Профилактические мероприятия. В основе профилактики возникновения инфекций кровотока лежит снижение действия факторов риска:

- если выявлена инфекция крови и сосудов, то сразу же необходимо удалить катетер или следует установить его на другое место;
- при установке катетера нужно соблюдать все санитарно-гигиенические требования;
- необходима тщательная обработка места установки катетера;
- определение оптимального времени нахождения катетера в сосуде: чем дольше он остается в сосудистом русле, тем вероятнее риск развития катетер-ассоциированной инфекции;
- должна быть тщательная проверка всех инфузионных растворов.

7.2. Биопленочные инфекции в урологии

7.2.1. Уретральный катетер

Большое значение в структуре инфекций мочеполовых путей имеет использование катетеризации. С момента установки внутренняя и наружная поверхности катетера подвергаются опасности формирования биопленки. Катетеризация может быть однократной и постоянной. Наибольший риск инфицирования отмечается при наличии постоянного катетера. Доказано, что пространство между наружной поверхностью катетера и слизистой уретры легко преодолимо для бактерий, которые проникают в мочевого пузырь.

Независимо от типа используемого катетера на его поверхности происходит бактериальная адгезия, образуется биопленка. Было доказано, что пациенты в течение 24 часов после удаления катетера остаются в группе риска из-за усиленной колонизации эпителия мочевого тракта.

При экстралюминальном пути инфицирования эндогенные микроорганизмы распространяются восходящим путем по уретре во время и после установки катетера. При интралюминальном инфицировании бактерии передвигаются по внутреннему просвету катетера.

Установка катетера уменьшает защитный глюкозаминогликановый слой уротелия – переходноклеточный многослойный эпителий, покрывающий мочевыводящие пути. Он выстилает почечные лоханки, мочеточник, мочевого пузырь и проксимальную часть уретры, что открывает входные ворота для микроорганизмов, способствуя формированию очага в виде биопленки на его поверхности.

Не только на катетере образуется биопленка. Установлено, что приблизительно 40% мочевых камней являются инфицированными. В таких случаях из мочи чаще всего высевают уреазопродуцирующие микроорганизмы: протей, синегнойную палочку, провиденсии, морганеллы, клебсиеллы и уреоплазмы.

Уреаза – это фермент, расщепляющий мочевины до углекислого газа и аммиака. Большое скопление аммиака воздействует на слой глюкозаминогликанов уротелия, что ведет к усилению адгезии бактерий и образованию струвитных камней (инфицированные камни), а также конкрементов (мочевых камней) в почках и инкрустации катетеров.

7.2.2. Мочеточниковые стенты

На внутренних стентах, установленных в верхние мочевые пути, бактериальные биопленки развиваются достаточно часто. Формирование биопленки и инкрустация стентов ограничивают эффективность применения различных стентов с антимикробным покрытием, потому что отложение кристаллов на стентах позволяет бактериям прикрепляться и размножаться без контактирования с защитным покрытием. У пациентов с мочекаменной болезнью микроорганизмы при исследовании камня выявлялись чаще, чем при исследовании мочи. Виды микроорганизмов в моче и камне не различались и были представлены такими уропатогенами, как *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus haemolyticus*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*.

7.3. Биопленка в стоматологии

7.3.1. Зубная бляшка

Зубная бляшка – это высокоупорядоченное бактериальное сообщество, один из основных примеров биопленки в стоматологии. Существование микроорганизмов внутри биопленки существенно меняет их свойства, в частности изменяется степень вирулентности и резистентности, поверхностная пленка является защитой от действия ан-

тибиотиков и антимикробных компонентов ротовой жидкости. Зубная бляшка начинает формироваться уже через два часа после чистки зубов. По мере развития зубной бляшки изменяется ее состав. Сначала, в течение суток, преобладают аэробные микроорганизмы (кокковая флора), позже – спустя 24 часа – анаэробные (палочковидные бактерии), через 2 суток – нитевидные бактерии. Последними, через 6–9 дней, ее заселяют нитевидные и веретенообразные формы, выделяющие экзополисахариды, которые образуют вязкую субстанцию.

Состав зубных бляшек сильно варьирует у разных индивидуумов. Одной из причин такого различия является разное поступление с пищей углеводов, которые способствуют накоплению в бляшке органических кислот.

7.3.2. Протезная биопленка

Протезная биопленка формируется поэтапно. Сначала протез колонизируют первые микроорганизмы (стрептококки, актиномицеты).

На втором этапе проявляются промежуточные виды – фузобактерии.

Ближе к поверхности биопленки «поздние» микроорганизмы: парадонтогенные бактерии 1-го порядка. Бактерии прикрепляются к стоматологическому протезу, используя рецепторы пелликулы – тонкой пленки слюны, покрывающей все поверхности, омываемые ротовой жидкостью.

7.4. Биопленочные инфекции в ортопедии

В настоящее время в ортопедии сохраняется риск развития инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Частота возникновения инфекции протезированного сустава, по данным литературы, составляет от 0,7 до 2,5%, а в последние годы она возросла до 5–6%.

Параэндопротезные инфекции – это частный случай имплантантассоциированной инфекции. Основой процесса параэндопротезной инфекции является способность микроорганизмов формировать на поверхности имплантов биопленку. Крупные ортопедические операции,

такие как эндопротезирование суставов, спондилосинтез, связаны с установкой импланта, что приводит к возникновению риска развития биопленочной инфекции, хронизации постимплантационного остеомиелита, а при генерализации процесса – к развитию сепсиса.

Среди биопленочных инфекций протезированных суставов выделяют:

- раннюю инфекцию, которая развивается в течение трех месяцев после установки протеза;
- отсроченную инфекцию, которая развивается через 3–12 месяцев после имплантации;
- позднюю форму инфекции оперированного сустава, являющуюся результатом гематогенного распространения микроорганизмов.

Ранние и отсроченные парапротезные биопленочные инфекции чаще вызывают *S. epidermidis*, и развиваются они в результате интра- и послеоперационной контаминации или путем распространения микроорганизмов с поверхности кожи, подлежащих тканей, мышц.

Ранняя форма инфекции протекает с лихорадкой, болью, гиперемией, отеком, гипертермией в области хирургического вмешательства и лейкоцитозом. При отсутствии адекватной терапии процесс может перейти в хронический.

Поздняя инфекция проявляется периодическими болями в суставе. Процесс может спровоцировать образование свищевого хода и отток гнойного отделяемого. Поздние формы инфекции обусловлены диссеминацией *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

Факторы риска возникновения и развития парапротезной инфекции:

- предшествующие операции на суставах (эндопротезирование, артропластика);
- инфекции в области хирургического вмешательства в анамнезе;
- инфекционный артрит в анамнезе;
- инфекционные болезни кожи, сахарный диабет, ревматоидный артрит.

7.5. Биопленочные инфекции в кардиологии

В кардиологии и кардиохирургии проблема образования биопленок связана прежде всего с эндокардитом и катетер-ассоциированными инфекциями.

Эндокардит – биопленка на клапанах макроорганизма, образование биопленки на протезных клапанах или других имплантах.

Катетер-ассоциированные инфекции органов сердечно-сосудистой системы способствуют образованию биопленки. Наиболее часто имплант-ассоциированные инфекции в кардиологии вызывают стафилококки, стрептококки, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Как правило, имплант-ассоциированные инфекции в кардиологии и кардиохирургии возникают экзогенно, то есть путем контаминации самого устройства во время операции при попадании возбудителя извне. При эндогенном инфицировании циркулирующие в крови микроорганизмы оседают на центральных клапанах сердца и окружающих тканях.

Возбудители инфекционного эндокардита при поступлении в кровяное русло обладают способностью адгезироваться на поверхностных участках с микротромбами. Клетки эндотелия продуцируют фибронектин, что является ответной реакцией при повреждении сосудов и сердечных клапанов. Бактерии попадают в тромбы на эндокарде и начинают размножаться. Метаболическая активность бактерий биопленки проявляется на поверхности тромба.

Биопленка на сердечных клапанах способствует повреждению их тканей и вызывает эмболию сосудов. Внедрение протезного клапана хирургическим путем вызывает повреждение окружающих тканей на прилегающих участках сердца, что облегчат процесс колонизации этих поверхностей для микроорганизмов, циркулирующих в русле кровеносных сосудов. Возникновение и развитие инфекционного эндокардита связано с колонизацией микроорганизмами прежде всего манжетки протезных клапанов.

7.6. Биопленочные инфекции в реаниматологии

Больные, которым проводили искусственную вентиляцию легких, подвергаются особой опасности инфицирования. Введение эндотрахеальной интубационной трубки нарушает кашлевой рефлекс, защиту верхних дыхательных путей, угнетает мукоцилиарный клиренс, что приводит к развитию местного воспаления. Секрет, который скапливается выше манжетки трубки, может попадать в нижние дыхательные пути во время дыхания или глотания.

Проникновение микроорганизмов в легкие осуществляется следующим образом:

1. Аспирацией содержимого пищевода / желудка. Аспирируемые массы могут содержать микроорганизмы пищевода и желудка.

2. Аспирацией ротоглоточного секрета, колонизированного микроорганизмами.

3. Ингаляцией загрязненной воздушной смеси, инфицированного в небулайзерах аэрозоля, через заражение аппаратами искусственной вентиляции легких.

4. Инфицированием из плевральной полости.

При контаминации микроорганизмами эндотрахеальная интубационная трубка покрывается с внутренней и внешней стороны биопленкой, которая может спускаться в легкие.

Инфицированный секрет также скапливается в области раздутой манжетки эндотрахеальной трубки и просачивается вдоль манжетки, поникая в нижние дыхательные пути.

Так как микроаспирация ротоглоточного секрета считается основным путем проникновения возбудителя в нижние отделы дыхательных путей, этиология пневмоний зависит от микробного пейзажа ротоглотки.

Экзогенные источники инфицирования (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы) – микрофлора окружающей среды, других пациентов, медицинского персонала.

Эндогенные источники инфицирования играют ведущую роль в процессах инфицирования и образования биопленки. Источником инфицирования является микрофлора ротоглотки, придаточных пазух носа, носоглотки, желудочно-кишечного тракта, кожи и возбудителей из внутренних очагов инфекции.

Таким образом, опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию легких, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки и из-за миграции бактерий в области манжетки.

Установка эндотрахеальной трубки в трахее повреждает механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию. При колонизации трахеобронхиального дерева происходит образование биопленки на поверхности аппарата искусственной вентиляции легких.

7.7. Биопленочные инфекции в гинекологии

7.7.1. Биопленка при бактериальном вагинозе

Бактериальный вагиноз возникает в результате дисбаланса вагинальной микрофлоры за счет замещения нормальной микрофлоры влагалища анаэробными микроорганизмами.

Клинические проявления. Наиболее часто он проявляется следующими симптомами:

1. Обильные однородные кремообразные влагалищные выделения серовато-белого цвета, прилипающие к стенкам влагалища.

2. Неприятный «рыбный» запах выделений, возникающий в результате распада аминов, продуктов метаболизма анаэробных бактерий. Их можно обнаружить с помощью аминowego теста.

3. Изменение pH отделяемого влагалища $> 4,5$.

4. Наличие ключевых клеток.

О дисбактериозе свидетельствует:

I. Отсутствие в посевах лактобактерий или снижение их количеств до уровня менее 10^3 КОЕ/мл в цервикальном канале и менее 10^5 КОЕ/мл во влагалище.

II. Увеличение количества коринеформных бактерий более 10^4 КОЕ/мл, что особенно значимо на фоне резкого уменьшения числа лактобацилл.

III. Обнаружение условно-патогенных микроорганизмов, грибов рода *Candida*, стафилококков, стрептококков, псевдомонад, бактероидов, гарднерелл в количестве 10^3 КОЕ/мл в цервикальном канале и более 10^4 КОЕ/мл во влагалище.

Во влагалище бактерии чаще существуют не изолированно, а в форме организованного симбиоза – биопленки. У женщин с диагнозом «бактериальный вагиноз» биопленки выявляются в 90% случаев. В составе вагинальной биопленки чаще всего определяют *Gardnerella vaginalis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, а также другие вагиноз-ассоциированные бактерии.

Находясь в составе биопленки, бактерии с трудом поддаются действию антибиотиков. Устойчивость бактерий в составе биопленки

связана с формированием бактериями персистеров. Персистеры находятся в состоянии покоя и не чувствительны к антибиотическим препаратам.

7.8. Биопленочные инфекции при эндоскопии

Эндоскопирование проводят при диагностических и терапевтических вмешательствах. Эндоскопы вводят через естественные пути в полость органа. К ним относятся гастроскопы, дуоденоскопы, ретророманоскопы, колоноскопы, бронхоскопы, ларингоскопы. При эндоскопических вмешательствах инфицирование организма может происходить эндогенным и экзогенным путем.

Эндогенное инфицирование. При эндогенном инфицировании основная роль источника инфекции принадлежит собственной микрофлоре человека. На поверхности эндоскопического оборудования, колонизированного микроорганизмами, образуется биопленка, которая является источником инфицирования.

Некоторые примеры образования биопленок на эндоскопическом оборудовании:

1. При использовании гастроскопов возникают условия для перемещения микрофлоры ротоглотки в желудок и желчные пути. Микроорганизмы, находясь на поверхности гастроскопа, также могут быть источником биопленки на поверхности оборудования. При инвазивном использовании гастроскопа биопленка дает начало инфекционному процессу.

2. Бронхоскопы вводят через нос и ротоглотку. При этом поверхность их контаминируется микроорганизмами верхних отделов дыхательных путей. Находясь на поверхности бронхоскопа в виде биопленки, они при инвазивных процедурах проникают в нижние отделы дыхательных путей – бронхи и легкие.

3. При использовании цистоскопов микроорганизмы на их поверхности с окружающей среды и с периутральной области больного перемещаются в мочевой пузырь.

7.9. Биопленочные инфекции в офтальмологии

Широко распространенное в настоящее время направление в офтальмологии – это использование контактных линз.

Как только человек надевает контактную линзу, ее поверхность покрывается биопленкой, поэтому линза изначально не воспринимается организмом как чужеродное тело. Поверхность линзы становится близкой по составу к тканям глаза. Почти сразу на поверхности линзы начинают скапливаться компоненты слезы (соли, белки, углеводы), а также частички пыли из окружающей среды.

Со временем меняется структура биопленки, она перестает выполнять защитные функции, становится чужеродной для собственного организма.

Одним из распространенных инфекционных поражений роговицы является акантамебный кератит, который связан с ношением контактных линз. Возбудителями акантамебного кератита являются *A. castellani*, *A. polyphaga*.

Первичное прикрепление акантамебы к роговице связано со способностью возбудителя вырабатывать специальный прикрепительный белок, который взаимодействует с клетками эпителия роговицы. Возникающие микротравмы роговицы при ношении контактных линз усиливают способность акантамебы прикрепляться к роговице и воздействовать на кератоциты. После прикрепления акантамеба вырабатывает специальные ферменты протеазы, которые разрушают клетки эпителия стромы роговицы, способствуя дальнейшему проникновению возбудителя. Находясь внутри стромы роговицы акантамеба начинает размножаться.

Таким образом, пациенты, носящие контактные линзы, находятся в группе риска по заболеваемости акантамебным кератитом.

ГЛАВА 8. МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

8.1. Общие вопросы

Различают две группы медленных инфекций, отличающихся по этиологии. Возбудителями первой группы заболеваний являются обычные, «канонические» вирусы, а второй группы – инфекционные белки, называемые прионами.

Особенности медленных инфекций:

- длительный инкубационный период – от нескольких месяцев до нескольких лет, и даже десятилетий;
- медленное, прогрессирующее течение;
- преимущественно поражение ЦНС, приводящее к дегенерации и тяжелому нарушению деятельности мозга и заканчивающиеся неизбежным смертельным исходом.

Медленные вирусные инфекции, вызываемые при определенных условиях обычными вирусами, могут развиваться после перенесенных вирусных инфекций, таких как корь, краснуха, клещевой энцефалит, цитомегалия, аденовирусная инфекция, ВИЧ-инфекция. Развитию этой группы вирусных медленных инфекций способствует внутриутробное инфицирование вирусом и длительное персистирование вирусов в организме, особенно в нейронах и клетках нейроглии. Благодаря особенностям этих клеток репродукция в них вирусов приобретает искаженный характер, что в конечном итоге приводит к дегенерации, массовой гибели нервных клеток и развитию глубокой патологии мозга.

Первые сведения о возникновении новой группы болезней человека и животных, которые имеют длительный период течения и прогрессирующую картину нейродегенеративных изменений, были опубликованы в XVIII веке в Германии. В 1954 году Б. Сигурдссон в результате большой напряженной работы выделил группу медленных

инфекций, поражающих нервную систему и приводящих к летальному исходу.

Параллельно вопросам возникновения и этиологии новых инфекций занимались К. Гайдусек и В. Зигас, и в 1957 году они стали свидетелями возникновения и распространения заболевания в племенах папуасов-каннибалов, сохранивших традиции поедания головного мозга животных и умерших соплеменников, зараженного необычными белковыми частицами, природа которых была неизвестна. В дальнейшем это заболевание назвали куру – хохочущая смерть (тремор головы, рук, неконтролируемый смех, прыгающая походка). Исследователи начали активное изучение данной патологии, ее патогенеза и симптоматики.

В результате был выделен новый инфекционный агент – прион. Обнаружение этого инфекционного агента легло в основу открытия нового класса инфекционных болезней – конформационных, связанных с изменением третичной и четвертичной структуры белка (посттрансляционные изменения) (рис. 16).

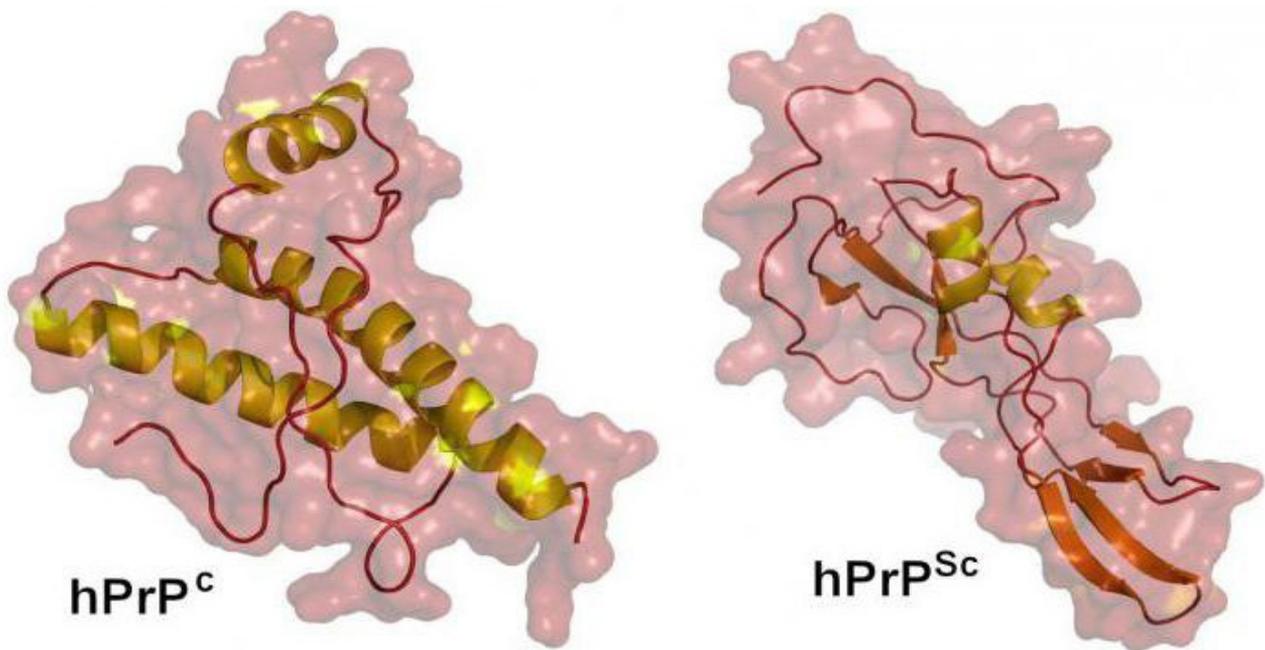


Рис. 16. Неинфекционная (слева) и инфекционная формы белка (<https://autogear.ru/market/article.php?post=/article/214382/prionnyie-bolezni-prichinyi-simptomyi-diagnostika-lechenie>)

Результаты изучения белковых агентов, вызывающих медленные инфекции с проградным течением, – прионов – дали возможность выявить их основные свойства:

1. Они лишены нуклеиновых кислот – есть только белковая оболочка.
2. Проходят через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 100 нм.
3. Не способны размножаться на искусственных питательных средах.
4. Накапливаются в мозговой ткани в высоких концентрациях.
5. Способны первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем мозговой ткани.
6. Характеризуются наличием генетического контроля чувствительности.

Для объяснения механизмов репликации прионов следует вспомнить, что за 15 лет до их открытия ученый-биохимик Д. Гриффит первым предположил теорию «только белок», которая объясняла, что белки могут реплицироваться, если они не содержат нуклеиновой кислоты. Теория Д. Гриффита в то время не была принята, так как описывала репликацию патогенного агента без нуклеиновой кислоты.

8.2. Прионные болезни

Прионные белки – это инфекционные агенты, имеющие белковую природу (безнуклеарные), низкомолекулярные.

Обнаружены две формы существования прионного белка:

- нормальная неинфекционная клеточная форма – *PrP^c*;
- изоформа (инфекционная) – *PrP^{Sc}*.

Нормальный прионный белок состоит из двух альфа-спиралей и короткого участка с бета-структурой. Было определено, что он содержит 30% альфа-спиралей и 3% бета-структур, тогда как инфекционная форма *PrP^{Sc}* отличается от нормальной клеточной повышенным содержанием бета-структуры.

Была сформулирована прионная концепция:

1. Превращение белка из нормальной формы (*PrP^c*) в инфекционную (*PrP^{Sc}*) происходит путем конформационного перехода.

2. Конформационный переход может происходить несколькими путями:

а) спонтанно, вызывая спорадические формы инфекционных болезней;

б) при экзогенном поступлении в организм изоформы возникает приобретенная форма прионных болезней;

в) переход может произойти при мутациях в гене *PRNP*, которые способствуют образованию *PrPSc* из *PrPc*; так возникают наследственные формы прионных заболеваний.

В изоформе белок обнаруживается в организме людей и животных, страдающих прионными заболеваниями.

Первичная локализация прионов. Нервные клетки нашего организма постоянно синтезируют нормальный прионный белок. В норме *PrPc* синтезируется в эндоплазматической сети, далее проходит и скапливается в пластинчатом комплексе аппарата Гольджи и с секреторными пузырьками транспортируется к наружной поверхности клетки. Далее он встраивается в мембрану (мембранный прионный белок). Синтезированный *PrPc* переносится по аксону.

Инфекционный прионный белок (*PrPSc*) первично аккумулируется в клетках, скапливается в цитоплазматических пузырьках, а затем выходит из них во внеклеточное пространство, где принимает участие в формировании амилоидных бляшек и откладывается в синапсах коры головного мозга и мозжечка, что лежит в основе возникновения глубоких неврологических дефектов.

8.3. Функции прионов

Функции прионного белка изучены еще недостаточно. В настоящее время известно, что он функционирует в двух формах: связанной с мембраной и секретлируемой.

Установлено, что нормальный прионный белок играет важную роль в выживании клеток Пуркинье – это крупные клетки, имеющиеся в большом количестве в коре мозжечка; участвует в передаче нервных импульсов; имеет большую значимость для поддержания «циркадианных» ритмов, регулирует суточные циклы активности и покоя; вовлекается в процессы регуляции внутриклеточного кальция в нейронах; выполняет функции трофического фактора для популяций нейронов.

8.4. Генетический контроль

В настоящее время выделен и идентифицирован ген, который кодирует прионный белок, – *PRNP*, он расположен на коротком плече хромосомы 20. Высокий уровень экспрессии этого гена можно обнаружить в нейронах. В клетках других тканей уровень его экспрессии значительно ниже.

Установлено, что этот ген присутствует в геномах всех млекопитающих и птиц. При его удалении они становятся невосприимчивы к прионной инфекции.

Ген, кодирующий прионный белок, находится не в составе приона, а в клетке. При проникновении в организм в виде изоформы, он депрессирует ген, кодирующий синтез приона, что приводит к накоплению инфекционных молекул в клетке.

Особь, лишенная гена *PRNP*, не заражается прионами и не подвержены прионным инфекциям. В то же время увеличение экспрессии гена способствует возникновению прионной инфекции.

8.5. Механизм накопления прионных белков

Инфекционный белок *PrP^{Sc}*, попав в клетку или связавшись с ней (так как это поверхностный мембранный белок), путем белок-белковых взаимодействий способствует превращению нормального клеточного белка в изоформу.

Процесс накопления начинается с контакта двух молекул. Под влиянием молекулы инфекционного белка происходит трансформация контактирующей с ней одной молекулы нормального белка в ее инфекционную форму. В результате процесса образуются две молекулы инфекционного белка. Предположительно, в этом процессе принимает участие пока еще неизвестный белок X, который выполняет функцию шаперона (белка, главная функция которого состоит в восстановлении нативной третичной или четвертичной структуры белка).

На следующем этапе уже под влиянием двух вновь образовавшихся молекул образуются еще две. Таким образом, лавинообразно идет накопление инфекционного белка.

В настоящее время доказано, что переход в изоформу носит пост-трансляционный характер (возникает после синтеза молекулы), то есть включает конформационные изменения. В данном процессе происходит изменение третичной или четвертичной структуры нормального исходного белка.

Следовательно, накопление инфекционного прионного белка происходит не в результате синтеза в зараженном организме молекул *PrP^{Sc}* *de novo*, а путем конформационных изменений уже синтезированных нормальных молекул *PrP^C* под влиянием молекул инфекционного прионного белка.

8.6. Эпидемиология прионных болезней

Резервуар и источники заболеваний – овцы и козы (у которых спонтанно может развиваться заболевание – скрепи); реже – норки, олени, лоси, кошки, собаки.

В 1986 году впервые в Великобритании была зарегистрирована спонгиозоформная энцефалопатия крупного рогатого скота «коровье бешенство».

Источником прионного белка в данном случае оказалась мясокостная мука, приготовленная из субпродуктов и голов овец и применяемая для их кормления.

Механизм передачи – преимущественно фекально-оральный; пищевой и контактный пути передачи атипичных случаев губкообразной энцефалопатии встречаются среди коров, кошек, собак и других животных. Возможно заражение при хирургических операциях, трансплантации органов и при введении лекарственных средств.

При инфекционном поражении опасность представляют плохо проваренное мясо, свиной, бараний и говяжий мозг, глазные яблоки овец.

Восприимчивый коллектив неизвестен. Существует генетическая предрасположенность к развитию заболевания.

Основными нозологическими формами прионных болезней у людей считают:

- болезнь Крейтцфельда – Якоба (естественный хозяин – человек);
- куру (естественный хозяин – человек);
- синдром Герстмана – Штреусслера – Шейнкера (естественный хозяин – человек);
- фатальная семейная инсомния – смертельная семейная бессонница (естественный хозяин – человек).

У животных:

- скрепи (естественный хозяин – овцы и козы);
- трансмиссивная энцефалопатия норок (естественный хозяин – норки);
- губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота – коровье бешенство (естественный хозяин – коровы, быки);
- спонгиозная энцефалопатия кошек (естественный хозяин – кошки).

Микробиологическая диагностика:

1) материалом для исследования в первую очередь являются ликвор, сыворотка крови, биоптаты;

2) методы диагностики:

- биохимические;
- патогистологические (посмертная диагностика) – для обнаружения вакуолизации цитоплазмы отдельных нейронов или их скопления);
- исследование аутопсийного материала – выявляется *Status spongiosus* – форма вакуолизации нервной ткани, признаки церебрального амилоидоза, образование характерных амилоидных бляшек;
- микроскопические (электронная микроскопия) – проводится с целью выявления скрепи-ассоциированных фибрилл;
- иммунологические (иммуноблоттинг) с применением специфических моноклональных антител (МКА-15В3);
- ИФА (вестерн-блоттинг);
- иммуноцитохимические с использованием антисыворотки *PrPc*;
- генетические – анализ прионного гена (возможна пренатальная ДНК-диагностика);
- ПЦР – позволяет проводить анализ и локализацию мутаций гена *PRNP*;
- биологические методы диагностики – использование трансгенных мышей, несущих ген, кодирующий нормальный *PrPc* человека (рекомендованы ВОЗ для проведения тестирования инфекционной активности материала, подозрительного на контаминацию прионами).

Профилактика и лечение. Прионные болезни не поддаются лечению лекарственными препаратами. В связи с этим лечение и профилактика основаны на следующем:

- предотвращении преобразования *PrPc* в *PrPsc*;
- ограничении процедур трансплантации твердой мозговой оболочки;
- запрещении переливания крови и назначения препаратов крови от больных;
- уничтожении медицинских инструментов, используемых при лечении больных прионными болезнями.

8.7. Патогенез и особенности прионных инфекций

Прионные инфекции являются одновременно и инфекционными, и наследственными болезнями. Ведущая роль в патогенезе спонгиозных энцефалопатий принадлежит процессам изменения собственных белков организма человека и животных, результатом которых является превращение нормального прионного белка *PrPc* в изоформу *PrPsc*. До настоящего времени остается неясным механизм действия прионов на мишени. Однако доказано прямое взаимодействие прионов с ДНК клетки, которое направлено на область, контролирующую процессы репликации митохондриальной ДНК. Это приводит к снижению функций митохондрий и нарушению энергетических основ деятельности нейронов головного мозга.

Результатом действия прионов на клетки являются вакуолизация и гибель нейронов, что морфологически проявляется в спонгиозном (губка) перерождении мозговой ткани; разрастании глии (астроглиозе); гибели волокон белого вещества (лейкоспонгиозе).

В результате мозг визуально выглядит подобно губке (губчатые перерождения). Макроскопически определяется атрофия головного мозга.

Таким образом, прионные болезни – это группа нейродегенеративных заболеваний человека и животных, которая представляет собой прогрессивные формы поражений мозга. Они относятся к «конформационным» болезням, вызванным нарушением процессов формирования пространственной структуры белков, приводящим к изменениям «клеточной физиологии». Наряду с прионными болезнями к «конфор-

мационным» относят также амилоидные заболевания, такие как болезни Альцгеймера, Паркинсона и т.д.

У прионных болезней существуют следующие общие характеристики:

- они не поддаются лечению лекарственными препаратами;
- в организме поддерживают медленно протекающие бессимптомные процессы;
- не способны вызывать острую форму инфекционного процесса;
- заканчиваются летально.

Длительность инкубационного периода прионных инфекций обусловлена величиной инфицирующей дозы и скоростью синтеза *PrPSc* в клетках.

С патоморфологической точки зрения все прионные инфекции – это спонгиозные энцефалопатии, выражающиеся в дегенерации нейронов, уменьшении численности нейронов в корковых, подкорковых, стволовых образованиях. Кроме того, им свойственно наличие амилоидных бляшек, отсутствие воспалительных изменений, а также образование внутриклеточных вакуолей.

8.8. Клиника различных форм прионных инфекций

8.8.1. Болезнь Крейтцфельда – Якоба

Болезнь Крейтцфельда – Якоба – самое распространенное нейродегенеративное заболевание. Заболевание характеризуется прогрессирующей деменцией с симптомами поражения пирамидальных и экстрапирамидальных нервных путей. Это трансмиссивная губкообразная энцефалопатия.

Ятрогенный вариант связан с применением некоторых фармакологических препаратов (которые выделены из ткани гипофиза); проведением нейрохирургических и офтальмологических вмешательств (имплантация твердой мозговой оболочки, роговицы); переливанием крови и кровезаменителей.

Семейный вариант обусловлен наследственной генной мутацией. Он характеризуется возникновением губковидных изменений мозга без развития амилоидоза.

8.8.2. Синдром Герстмана – Штреусслера – Шейнкера

Синдром Герстмана – Штреусслера – Шейнкера – доминантно наследуемая форма прионного заболевания. Клинически проявляется прогрессирующей спинно-мозжечковой атаксией с деменцией, развитие которой вызвано мутацией в гене *PRNP*. Морфологическим признаком является отложение амилоидных бляшек во всех отделах мозга (больше всего в области мозжечка; меньше – в коре полушарий большого мозга и базальных ядрах).

8.8.3. Фатальная семейная инсомния

Фатальная семейная инсомния – доминантно наследуемая форма прионного заболевания. Наиболее явные патоморфологические изменения наблюдаются в вентральном и дорсомедиальном ядрах таламуса. Изменения в коре головного мозга выражены в виде небольшой очаговой пролиферации астроцитарной глии. Отмечается гибель клеток Пуркинье. Амилоидные бляшки отсутствуют.

ГЛАВА 9. ИНФЕКЦИИ И ИНВАЗИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВОМ ПУТЕМ

Стремительное развитие цивилизации постоянно меняет облик и содержание многих общественных явлений, что приводит к возникновению социальных проблем. В области здравоохранения одной из наиболее показательных подобных проблем являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).

Сложившаяся в настоящее время в Российской Федерации ситуация с ИППП принимает поистине угрожающий характер. Мероприятия, направленные на предупреждение дальнейшего роста заболеваемости ИППП, – это, во-первых, решение социальных проблем (проституции; гомосексуализма; неразборчивых, множественных половых связей); во-вторых, действия, направленные на разрыв путей передачи инфекции; в-третьих, разработка новых высокочувствительных методов диагностики и, конечно, внедрение новых эффективных способов лечения; в-четвертых, решение проблемы нерациональной антибиотикотерапии, которая привела к возрастающей устойчивости возбудителей к антибиотикам.

Отмечаются возрастные и половые особенности ИППП. Одним из важнейших критериев, определяющим величину показателя ИППП, является гендерный признак. Так, заболеваемость сифилисом и гонококковой инфекцией у мужчин значительно выше, чем у женщин (исключение составляет возрастная группа 15–17 лет). Это связано с рядом причин:

- мужчины более склонны к беспорядочному сексуальному поведению;
- некоторые урогенитальные инфекции (гонококковая, хламидийная) у мужчин протекают с ярко выраженными клиническими проявлениями, что требует обращения к врачу и регистрации инфекции;

– чувствительность микроскопического метода при диагностике гонококковой инфекции при исследовании материала из цервикального канала значительно ниже, чем при исследовании материала из уретры у мужчин, а значит, количество выявлений возбудителя у женщин ниже.

Анализ возникновения сифилиса у женщин показал, что заболеваемость этой инфекцией чаще обнаруживается в возрастной группе девушек 15–17 лет.

Как правило, ИППП передаются через незащищенные половые контакты (вагинальные, оральные, анальные). Некоторые болезни, такие как ВИЧ-инфекция, гепатиты, передаются также при контакте с инфицированной кровью – парентеральным путем: это может быть внутривенная инъекция нестерильным шприцем, переливание крови. Возбудители ИППП передаются трансплацентарно во время беременности или интранатально.

Выделяют следующие симптомы, которые являются основанием для обращения к врачу по поводу ИППП:

- выделения из влагалища, уретры, прямой кишки;
- зуд половых органов и окружающих кожных покровов;
- язвочки или эрозии на половых органах и окружающей коже;
- бородавкоподобные наросты на половых органах и коже аногенитальной области;
- дизурические явления – дискомфорт, жжение, боль во время мочеиспускания;
- болезненные ощущения внизу живота, в области промежности;
- боль во время полового акта.

В настоящее время насчитывается более 20 инфекций и инвазий, передаваемых половым путем. Они характеризуются высокой контагиозностью и быстрым распространением среди определенных групп населения.

В клинко-диагностических лабораториях реализуется определенный алгоритм обследования пациентов с ИППП, предполагающий выбор оптимальных методов (по протоколу ведения больных с ИППП), позволяющих в кратчайшие сроки и с минимальными затратами установить достоверный диагноз.

Профилактика ИППП является ключевым звеном в решении проблем возникновения и распространения этой группы инфекций. В этом контексте можно выделить два основных направления:

1. Санитарно-просветительная работа, включающая комплекс мероприятий, проводимых органами здравоохранения:

- сексуальное образование в школах;
- индивидуальная работа с сексуально активными подростками;
- санпросветработа в группах риска: среди проституток; наркоманов; гомосексуалистов; заключенных; детей, подвергшихся сексуальному насилию; детей, рожденных от женщин с высокой степенью риска заболевания или больных ИППП.

2. Применение неспецифических механических средств защиты: презервативов; влагалищных губок; диафрагм; шеечных колпачков.

Выделяют следующие ИППП:

1-я группа. Классические венерические инфекции:

- сифилис – возбудитель *Treponema pallidum*;
- гонорея – возбудитель *Neisseria gonorrhoeae*;
- шанкرويد (мягкий шанкр) – возбудитель *Haemophilus ducreyi*;
- лимфогрануломатоз венерический – возбудитель *Chlamydia trachomatis*;
- гранулема венерическая – возбудитель *Klebsiella granulomatis*.

2-я группа. Инфекции, передающиеся половым путем, с преимущественным поражением мочеполовой системы:

- уrogenитальный хламидиоз – возбудитель *Chlamydia trachomatis*;
- мочеполовой трихомониаз – возбудитель *Trichomonas vaginalis*;
- уrogenитальный микоплазмоз – возбудитель *Mycoplasma hominis*;
- генитальный герпес – возбудитель *Herpes simplex virus*;
- папилломавирусная инфекция – возбудитель *Papillomavirus hominis*;
- контагиозный моллюск – возбудитель *Molluscovirus hominis*;
- лобковый педикулез – *Phthirus pubis*;
- чесотка – *Sarcoptes scabiei*.

3-я группа. Инфекции, передающиеся половым путем, с преимущественным поражением других органов:

- синдром приобретенного иммунодефицита – возбудитель *Human immunodeficiency virus*;
- гепатит В – возбудитель *Hepatovirus B*;
- цитомегалия – возбудитель *Cytomegalovirus hominis*;
- амебиаз – возбудитель *Entamoeba histolytica*;
- лямблиоз – возбудитель *Lambliia intestinalis*.

9.1. Бактериальные инфекции, передаваемые половым путем

9.1.1. Сифилис

Сифилис (*Lues*) – инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Treponema pallidum*, передающееся преимущественно половым путем и характеризующееся первичным поражением половых органов и последовательной сменой стадий болезни.

Возбудитель – *Treponema pallidum* из рода *Treponema* семейства *Spirochaetaceae* (рис. 17).



Рис. 17. Бледная трепонема (<https://med-explorer.ru/infekcionnye-zabolevaniya-2/simptomy-infekcionnye-zabolevaniya-2/kak-raspoznat-sifilis.html/attachment/blednaya-treponema>)

Эпидемиология:

I. Источник инфекции – больной человек.

II. Пути передачи инфекции:

1. Прямой контактный половой путь – передача от больного здоровому.

2. Непрямой контактный (бытовой) путь заражения сифилисом встречается исключительно редко, так как бледная трепонема быстро погибает вне организма человека. Такое заражение возможно, в частности, при тесном контакте больных сифилисом родителей, имеющих заразные проявления в полости рта и на открытых участках кожи, со своими детьми (пережевывание пищи; облизывание ложек и сосок; общая постель); при поцелуях (если на слизистой оболочке рта имеются эрозированные сифилитические элементы) и укусах.

3. Артифициальный – заражение медицинского персонала возможно при осмотре больного, проведении лечебных процедур, во время оперативного вмешательства, при вскрытии трупов.

4. Трансплацентарный – при передаче бледной трепонемы от больной матери плоду, т.е. внутриутробное заражение, ведущее к развитию врожденного сифилиса. Бледные трепонемы проникают в организм плода в виде эмбола через пупочную вену, лимфатические щели пупочных сосудов, а также с током крови матери через поврежденную токсинами бледной трепонемы плаценту.

5. Трансмаммарный – через молоко кормящей матери, больной сифилисом.

6. Трансфузионный способ заражения реципиента при переливании крови от донора, больного сифилисом на любой стадии (трансфузионный сифилис). Наибольшую опасность представляет кровь больных вторичным и ранним скрытым сифилисом, особенно при прямом переливании крови. В этом случае у инфицированного реципиента возникает «обезглавленный сифилис» с клиническими проявлениями вторичного сифилиса (минуя инкубационный период и первичный сифилис);

III. Восприимчивый коллектив: дети и взрослые; группа риска – лица, имеющие беспорядочные сексуальные связи; особенно восприимчивы люди с иммунодефицитом.

Этиопатогенез. Для сифилиса характерно волнообразное течение, которое включает инкубационный период, первичный (серонегативный и серопозитивный), вторичный и третичный периоды. Инкубационный период – от 2 до 109 дней, обычно 25–30 дней.

Первичный период начинается с появления на месте внедрения возбудителя (слизистая половых органов, анальное отверстие, полость рта) первичной сифиломы – безболезненной плотной эрозии (язвы) – твердого шанкра. Первичный период сифилиса продолжается 40–45 дней. Он делится на серонегативный, продолжительностью 3–4 недели, когда серологические реакции остаются отрицательными, и сменяющий его серопозитивный период (также длится 3–4 недели), при котором в крови появляются антитела и серологические реакции становятся положительными.

Вторичный период развивается при отсутствии лечения как результат гематогенной генерализации инфекции.

Третичный период развивается прежде всего при отсутствии специфического полноценного лечения. Характерно образование более грубых поражений – бугорков, гумм и третичной розеолы Фурнье, локализующихся на коже, слизистых оболочках, в подкожной клетчатке, паренхиматозных органах и костях.

Клинические проявления. Через месяц на месте входных ворот появляется безболезненная плотная язва – твердый шанкр. Через 6–7 недель после образования твердого шанкра или через 9–10 недель после заражения на коже и слизистых оболочках возникают множественные полиморфные высыпания, имеющие характер розеол, папул, пустул, лейкодермы и облысения. Это так называемые сифилиды. В этот период могут поражаться внутренние органы, нервная и костная система. Вторичный период сифилиса без лечения может продолжаться 3–4 года. Через 9–10 лет могут развиваться поражения ЦНС (прогрессирующий паралич) или спинного мозга (спинная сухотка), обуславливающие глубокие органические поражения ЦНС.

Материал для исследования: соскоб с эрозивных и язвенных шанкров, эрозивных мокнущих папул, эрозий с кожи и слизистой оболочки, серозного отделяемого с поверхности эрозивных или язвенных дефектов или мацерированной папулы, отделяемое с поверхности сифилидов, биопсийный материал, пунктат регионарных лимфатических узлов (в случае сильной эпителизации эрозивных поверхностей), вагинальные и цервикальные экссудаты, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость.

Забор клинического материала при подозрении на сифилис. Чаще всего обнаружить возбудителя можно в тканевой жидкости, которая не должна содержать остатки тканей, гной, эритроциты или ми-

кроорганизмы. При лабораторной диагностике врожденного сифилиса проводят забор (строго) венозной крови у новорожденного и матери.

При заборе материала недопустимо проводить грубое выскабливание места забора. Получить чистый серозный экссудат необходимо при легком надавливании на ткань. Полученный материал нужно сразу же подвергнуть микроскопии.

9.1.2. Гонорея

Гонорея – инфекционное заболевание, которое характеризуется преимущественным гнойным поражением слизистой оболочки мочеполового тракта, конъюнктивы глаз, глотки и прямой кишки.

Возбудитель – представитель вида *Neisseria gonorrhoeae*, рода *Neisseria*, семейства *Neisseriaceae* (рис. 18).

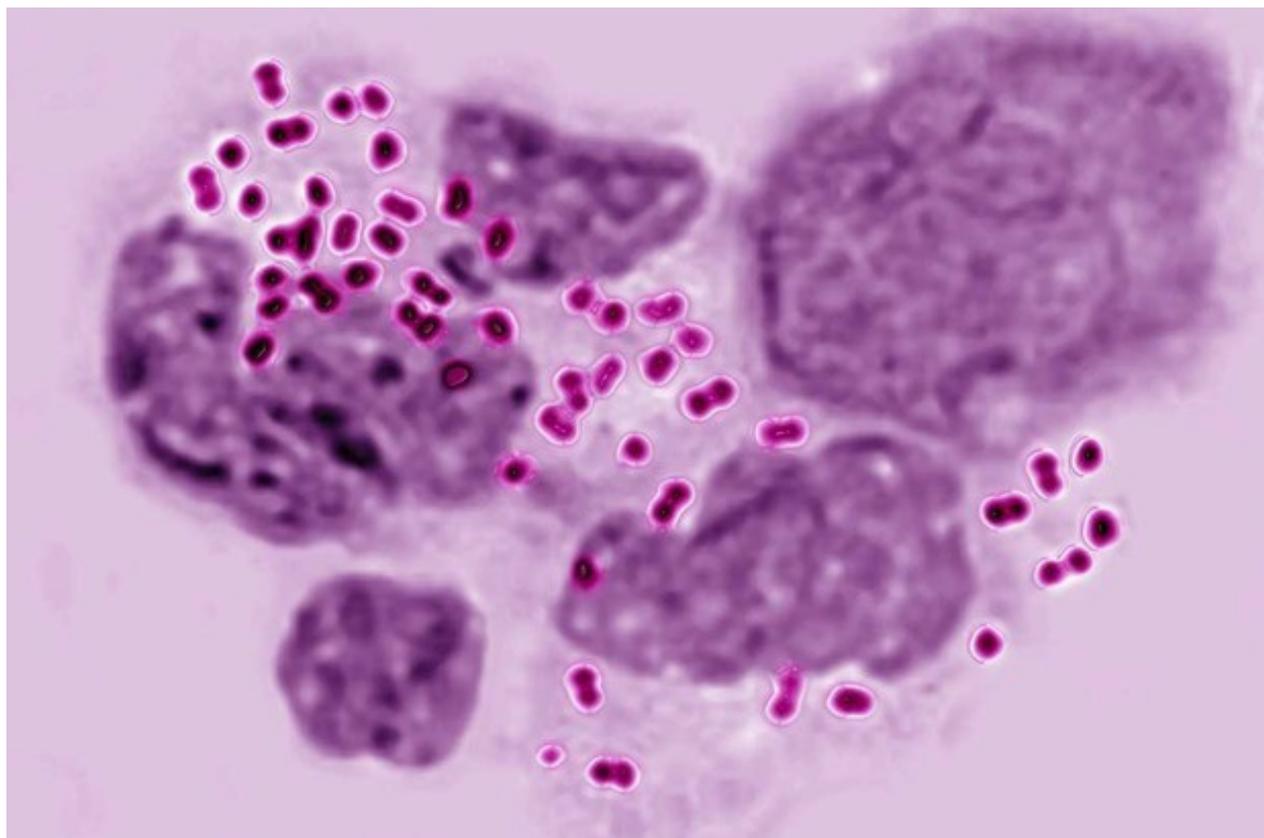


Рис. 18. *Neisseria gonorrhoeae* (<https://www.sciencefocus.com/the-human-body/the-9-most-dangerous-antibiotic-resistant-bacteria/>)

Эпидемиология:

– источник инфекции – больной человек;

- пути передачи: половой; контактно-бытовой (редко); контаминационный (при прохождении через родовые пути больной матери);
- восприимчивый коллектив – преимущественно лица молодого возраста.

Этиопатогенез. Мочеполовые пути человека являются экологической нишей гонококка. Входными воротами для возбудителя служит цилиндрический эпителий уретры, шейки матки, конъюнктивы и прямой кишки. Входными воротами у мужчин является слизистая оболочка уретры, у женщин чаще всего – слизистая оболочка преддверия влагалища, уретры и шейки матки.

На поверхности слизистой оболочки гонококки с помощью пилей и протеина-2 фиксируются на эпителиальных клетках. При прохождении через межклеточное пространство возбудитель достигает подэпителиальной соединительной ткани и вызывает воспалительную реакцию с образованием гнойного экссудата. Это соответствует инкубационному периоду (время, необходимое для развития воспалительной реакции в ответ на внедрение гонококков в надэпителиальную ткань, варьируется от одного дня до одного месяца).

Гонококки способны распространяться по слизистой оболочке мочеполовых органов, проникая по лимфатическим сосудам в отдаленные участки мочеполового тракта – заднюю уретру, предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек, из влагалища в полость матки, поступать в кровь, инвазировать в синовиальные оболочки суставов, сердце и другие органы, вызывая воспалительные процессы, а иногда и септицемию. При определенных условиях возбудитель проникает в конъюнктиву, вызывая бленнорею, это характерно при контаминационной передаче возбудителя.

Нерациональная антибиотикотерапия привела к возрастанию устойчивости гонококков к ряду антибиотиков; повышается частота ассоциации гонококков с другими возбудителями.

Клинические проявления.

Выделяют следующие формы гонококковой инфекции:

- нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит);
- мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез);

– гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов – эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин;

– гонококковая инфекция глаз (конъюнктивит, иридоциклит);

– гонококковая инфекция костно-мышечной системы (артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит);

– гонококковый фарингит;

– гонококковая инфекция аноректальной области;

– другие гонококковые инфекции (абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, пневмония, сепсис).

Особенности течения локализованной формы гонореи у мужчин:

1. Гонококковая инфекция может протекать в форме уретрита (гонококковый уретрит) – подострого, торпидного, хронического.

2. Наиболее частые осложнения гонореи у мужчин:

– простатит (острый и хронический);

– везикулит – воспаление семенных пузырьков;

– острый эпидидимит – поражение яичек;

– поражение кожи в области уздечки, кожи полового члена, лобка, бедер;

– воспаление тизониевых желез, расположенных в подкожной клетчатке;

– парауретрит – воспаление парауретральных ходов;

– куперит – воспаление бульбоуретральных желез.

Особенности течения локальной формы гонореи у женщин:

1. Гонококковое поражение нижних отделов мочеполовой системы:

– уретрит (гонорейный уретрит);

– вагинит (воспаление стенок влагалища);

– цервицит (воспаление шейки матки);

– вестибулит (воспаление больших желез преддверия).

2. Гонококковое поражение верхних отделов мочеполовой системы:

– эндометрит (воспаление слизистой матки);

– сальпингит (воспаление маточных труб);

– пельвиоперитонит (воспаление тазовой части брюшины);

– перигепатит (воспаление брюшины, покрывающей печень).

3. Гонококковая инфекция с системным проявлением:

– поражения прямой кишки гонококковой этиологии;

– фарингит гонококковой этиологии;

– поражения глаз гонококковой этиологии (гонококковый конъюнктивит).

4. Гонорея беременных. Чаще протекает как манифестная инфекция. Она является причиной невынашивания, внутриутробной задержки развития плода, выкидышей, приводит к разрыву оболочек плодного пузыря, является причиной сепсиса новорожденных и послеродового сепсиса родильницы.

Проявление гонококковой инфекции у детей:

- наиболее часто – поражение конъюнктивы глаз и верхних дыхательных путей;
- абсцесс волосяной части головы и диссеминированная гонококковая инфекция, приводящая к развитию сепсиса, артрита, менингита, пневмонии;
- поражение мочеполовой системы;
- гонококковое поражение глотки и прямой кишки (чаще протекает бессимптомно).

Показания к обследованию на гонококковую инфекцию: эпиданамнез (случайные половые связи); слизисто-гнойные выделения из уретры; наличие у полового партнера инфекций, передаваемых половым путем, или воспалительных заболеваний органов малого таза; выделения из влагалища при наличии факторов риска заражения ИППП; острый орхоэпидидимит у мужчин моложе 40 лет; острые воспалительные заболевания органов малого таза; гнойный конъюнктивит у новорожденных.

Материал для исследования: отделяемое или секрет из уретры у юношей и взрослых мужчин; отделяемое или секрет из цервикального канала шейки матки и уретры у женщин; соскоб из прямой кишки у женщин и мужчин-гомосексуалистов; слизь из глотки в случае орогенитального контакта; соскоб из прямой кишки и уретры у женщин (если шейка матки удалена); материал, взятый при лапароскопии или пункция заднего свода влагалища при подозрении на воспалительное заболевание органов малого таза; кровь, гной, синовиальная и другие жидкости при генерализации процесса; отделяемое конъюнктивы (при экстрагенитальной локализации); первая порция свободно выпущенной мочи.

9.1.3. Шанкرويد (мягкий шанкр)

Шанкرويد – это острая венерическая инфекция, которая проявляется болезненными множественными язвами половых органов и воспалением лимфатических узлов.

Возбудитель относится к виду *Haemophilus ducreyi*, роду *Haemophilus*.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больной человек;
- пути передачи: половой; искусственный;
- восприимчивый коллектив: лица молодого возраста; группа риска – наркоманы, лица, неразборчивые в половых связях, проститутки.

Этиопатогенез. Заражение происходит при половых контактах. Возможно инфицирование медицинского персонала при контакте с зараженным материалом. В первые сутки после инфицирования отмечается появление ярко-красного пятна, в центре которого формируется пустула, в дальнейшем вскрывающаяся с образованием резко болезненной язвы, округлой формы с возвышающимися подрытыми краями и воспалительным венчиком по периферии. Через 2–3 недели развитие патологического процесса, как правило, прекращается и в отсутствие осложнений завершается рубцеванием через 1–2 месяца после инфицирования.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет в среднем 2–5 суток (от 24 часов до 3 недель).

У мужчин очаги поражения локализуются на внутреннем листке крайней плоти, венечной борозде, головке полового члена.

У женщин – в области малых и больших половых губ, клитора, на внутренней поверхности бедер, в промежности и на шейке матки. При орогенитальных и анальных половых контактах язвы могут возникать на слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ и в анальной области.

У половины больных в течение 2–3 недель развивается болезненный паховый лимфаденит, чаще односторонний.

Материал для исследования: отделяемое с поверхности язвенного поражения, соскоб с язвы и аспират пораженных лимфатических узлов.

9.1.4. Урогенитальный хламидиоз

Урогенитальный хламидиоз является распространенным заболеванием, передаваемым половым путем, с первичным поражением мочеполовой системы.

Возбудитель – *Chlamydia trachomatis* сероваров от Д–К.

Эпидемиология:

- источник инфекции – человек с манифестной или бессимптомной формами инфекции;
- пути передачи: половой; трансплацентарный или через инфицированные околоплодные воды; воздушно-капельный;
- восприимчивый коллектив – преимущественно лица 20–49 лет.

Этиопатогенез. Урогенитальные хламидиозы характеризуются многоочаговыми поражениями мочеполовой системы и экстрагенитальными воспалительными проявлениями.

Входными воротами для возбудителя являются мочеполовые органы. *Chlamydia trachomatis* сероваров Д–К обладают выраженным тропизмом к цилиндрическому эпителию. Первичный очаг инфекции локализуется, как правило, в мочеиспускательном канале у мужчин и во влагалище у женщин.

У мужчин заболевание протекает в виде уропростатита, эпидидимита, у женщин – эндоцервицита и уретрита.

В связи с инфекцией реализуется процесс токсической активности, характерный для всех хламидий. На месте первичного очага локализации возбудителя возникает отек, гиперемия слизистой оболочки, нарушается целостность эпителиального слоя, что приводит к формированию воспалительного процесса с выделением экссудата. Однако на этом этапе процесс редко заканчивается, поскольку происходит трансканикулярное восхождение инфекционного процесса.

У женщин восходящая хламидийная инфекция через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы может распространяться на брюшину и органы брюшной полости. Возможно лимфогенное и гематогенное распространение хламидий, участие в этом процессе сперматозоидов. Распространению хламидий из очагов, расположенных в нижних отделах урогенитального тракта, способствует искусственное прерывание беременности, операции, использование внутриматочных контрацептивов.

Клинические проявления. В табл. 14 представлены клинические проявления урогенитального хламидиоза в зависимости от локализации возбудителя.

Клинические проявления урогенитального хламидиоза

Локализация возбудителя	Клинические проявления
Мужчины	
1. Мочеиспускательный канал	Негонококковый уретрит
2. Придаток яичка	Эпидидимит
3. Прямая кишка	Проктит
4. Системное поражение	Болезнь Рейтера
Женщины	
1. Мочеиспускательный канал	Острый уретральный синдром
2. Железы преддверия	Бартолинит
3. Шейка матки	Цервицит
4. Эндометрий	Эндометрит
5. Маточная труба	Сальпингит

Восходящая хламидийная инфекция – это поражение не только слизистой оболочки мочеполовых путей, но и внутренних органов.

В настоящее время доказана роль хламидий в развитии болезни Рейтера, для которой характерно сочетанное поражение мочеполовых органов (уретрит или простатит), суставов (артрит) и глаз (конъюнктивит).

Особого внимания заслуживает влияние хламидийной инфекции на течение беременности. Частота инфицирования у беременных составляет 3–12%. Хламидийная инфекция является фактором, предрасполагающим к развитию трубной беременности, преждевременных родов и перинатальной смертности. Беременные с хламидиозом составляют группу риска в отношении развития послеродовых инфекционных осложнений. По данным ВОЗ, 30–35% детей, родившихся от матерей с хламидийной инфекцией, страдают конъюнктивитом; 11–20% – пневмонией, 60% имеют признаки генерализованной инфекции.

Показания к обследованию на хламидиоз:

- инфекции нижних половых путей;
- конъюнктивит новорожденных;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- приобретенные половым путем реактивный артрит, бесплодие, орхоэпидидимит, конъюнктивит взрослых;
- скрининг женщин моложе 25 лет; скрининг беременных женщин;
- исключение инфекции перед прерыванием беременности, искусственным оплодотворением, введением внутриматочных контрацептивов;

– предгравидарное обследование половых партнеров.

Материал для исследования:

- у женщин – соскоб эпителия цервикального канала шейки матки, уретры;
- у мужчин – соскоб эпителия уретры;
- у мужчин и женщин – 10–15 мл первой порции мочи; соскоб поверхностного слоя прямой кишки; отделяемое носоглотки; биопсийный материал, полученный при лапароскопии; сыворотка крови, взятой натощак.

9.1.5. Венерическая лимфогранулема

Венерическая лимфогранулема (лимфогрануломатоз паховый) – хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся возникновением на наружных половых органах безболезненной, быстро эпителизирующейся эрозии и последующим развитием регионарного лимфаденита, распадом лимфатических узлов с образованием язв и свищей.

Возбудитель – *Chlamydia trachomatis* сероваров L_1, L_2, L_3 .

Эпидемиология:

- источники инфекции – хронические больные с поражением половых органов, прямой кишки и люди с бессимптомной формой заболевания;
- путь передачи – половой;
- восприимчивый коллектив – преимущественно люди молодого возраста.

Этиопатогенез. Входными воротами является слизистая мочеполовых органов.

Заболевание протекает циклами:

- появление первичных признаков инфекции (паховый синдром) – это первичные высыпания на коже и / или слизистых оболочках, чаще безболезненные;
- поражение регионарных (паховых или бедренных) лимфоузлов;
- распространение процесса на промежность и перианальную область.

В первичный период поражения половых органов могут иметь вид папул, пустул, поверхностных язвочек, эрозий, которые возникают на месте внедрения возбудителя. Очаг быстро эпителизируется без рубца.

Этот период часто является кратковременным и может не привлекать внимания инфицированных лиц.

Вторичный период наступает через 4–6 недель после появления первичного очага – это стадия пахового бубона, и она становится следствием генерализации инфекции. В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы, они немного уплощаются, часто сливаются между собой, образуют инфильтрат, который распространяется на подкожную клетчатку. Инфильтрат увеличивается в размерах, кожа над ним становится синюшной. Чаще бубоны заживают без осложнения, но иногда прогрессируют с образованием хронических свищей, из которых выделяется большое количество густого гноя.

Третичный период возникает через несколько лет (до 3 лет) от начала заболевания. В этот период процесс распространяется на область промежности и перианальную область, что приводит к развитию проктита. Развиваются тяжелые деструктивные изменения в лимфатических узлах, окружающих тканях, увеличиваются печень и селезенка. Дальнейшая генерализация процесса приводит к тяжелым поражениям ЦНС (менингит), сердца (миокардит), легких (плеврит) и кожи (узловая эритема).

Клинические проявления. Инкубационный период заболевания длится от 3 до 30 дней. Заболевание проходит циклами.

Клинические проявления инфекции зависят от локализации возбудителя, которая различна у мужчин и женщин.

У мужчин первичные поражения чаще всего возникают на головке полового члена, реже – в мочеиспускательном канале или на коже паховой области.

У женщин первичные поражения возникают во влагалище или на половых губах, реже – на шейке матки.

Материал для исследования: гнойное отделяемое, биоптаты пораженных участков, аспираты лимфоузлов, соскобы цилиндрического эпителия, цервикального канала шейки матки и уретры.

9.1.6. Гранулема венерическая (донованоз)

Донованоз – хроническое медленно прогрессирующее венерическое заболевание.

Возбудитель – *Calymmatobacterium granulomatis*.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больной человек;
- пути передачи: половой; контактно-бытовой (редко);
- восприимчивый коллектив – люди в возрасте 20–40 лет.

Этиопатогенез. Возбудитель проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки. На месте локализации развиваются подкожные узлы или папулы. Очаги увеличиваются в размерах и эрозируются, образуя многочисленные изъязвления с рыхлым основанием и приподнятыми краями, приводящие к образованию донованозной язвы.

Донованозная язва имеет типичную структуру: увеличивающаяся масса грануляций, напоминающих по внешнему виду опухоль с зубчатыми или волнистыми краями, отграниченную от окружающих тканей. Мягкая при пальпации, содержит серозное отделяемое.

Клинические проявления. Инкубационный период длится от восьми дней до трех месяцев и более.

У мужчин процесс часто начинается с головки полового члена, откуда распространяется на мошонку, паховые складки, бедра и лобок.

У женщин процесс начинается с области малых половых губ или ножки клитора, распространяется на большие половые губы, влагалище, внутреннюю поверхность бедер, лобок, прямую кишку, промежность, может поражаться шейка матки. Возможна атипичная локализация: кожа лица, кисти, голени, слизистая оболочка носа и полости рта.

При своевременно установленном диагнозе и применении антибиотиков прогноз при донованозе можно считать благоприятным.

В случаях позднего установления диагноза и запоздалого начала лечения возможно развитие обширных некротических проявлений с последующими разрушениями не только наружных, но и внутренних половых органов.

Материал для исследования:

- мазок из области грануляционной ткани по периферии язвенного очага поражения;
- гной из воспаленного лимфатического узла (забор при помощи шприца);
- биоптаты пораженного участка кожи и слизистых.

9.1.7. Уретрит, ассоциированный с *Mycoplasma genitalium*

Микоплазменный уретрит – это воспаление уретры, вызванное микоплазмами.

Возбудитель – *Mycoplasma genitalium*.

Эпидемиология:

- а) источник инфекции – больной человек;
- б) пути передачи:
 - половой (основной путь);
 - контактно-бытовой (через предметы обихода);
 - искусственный (через медицинское оборудование и медицинские манипуляции);
- в) восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Инфицирование микоплазмами верхних отделов генитального тракта (цервикального канала, эндометрия, фаллопиевых труб) осуществляется сперматозоонами (сперматозоиды – носители микоплазм). Проникнув внутрь, микоплазмы вызывают воспалительные процессы, нарушают овогенез, препятствуют оплодотворению, обуславливают женское бесплодие. Установлена роль микоплазм и уреоплазм в развитии хронических и рецидивирующих воспалительных процессов.

Клинические проявления. Клиническая картина микоплазменной и уреоплазменной инфекции не имеет патогномоничных симптомов. Возможна генерализация процесса. Микоплазмы проникают в костный мозг, лимфатические узлы, суставы, ткани легкого, ткань яичек и предстательной железы.

Микоплазменная и уреоплазменная инфекции могут быть причиной бесплодия, различной патологии беременности (выкидыши, преждевременные роды, мертворождения плода) и новорожденных.

Материал для исследования:

- у женщин – мазки или соскобы из уретры, канала шейки матки, больших вестибулярных желез;
- у мужчин – отделяемое уретры, первая порция мочи, секрет предстательной железы, сперма (при бесплодии).

9.2. Вирусные инфекции, передаваемые половым путем

9.2.1. Контагиозный моллюск мочеполовой системы

Контагиозный моллюск – инфекционное заболевание, которое характеризуется появлением мелких, плотных, блестящих эритематозных узелков на половых органах.

Возбудитель – неклассифицированный ДНК-содержащий вирус вида *Molluscovirus hominis*, семейства *Poxviridae*.

Эпидемиология:

- источник инфекции – больной человек;
- пути передачи: половой; контактно-бытовой.
- восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

С путем передачи связаны различные локализации возбудителя: у детей – это поражение лица, туловища, верхних конечностей, у взрослых – области тела вокруг половых органов и ануса.

Этиопатогенез. В области первичной локализации возбудителя возникают гладкие, блестящие, полупрозрачные розово-желтые узелки, которые постепенно увеличиваются в размере от 1 до 10 мм и приобретают вдавливание в центре. Патогномоничным признаком для узелков является выделение кашицеобразной массы при надавливании пинцетом. Очаги поражения могут быть одиночные, могут сгруппировываться.

Клинические проявления. Поверхность узелков гладкая, в центре имеется углубление, из которого при надавливании выделяется масса беловатого цвета, состоящая из эпидермальных ороговевших клеток, жира и моллюсковых телец. Заболевание протекает хронически. Иногда продолжается несколько месяцев.

Выделяют атипичные формы контагиозного моллюска – гигантский (2–3 см), ороговевающийся, кистозный, фурунклобородавкоподобный, которые наиболее часто регистрируются у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материал для исследования: кашицеобразное содержимое узелков, кровь.

9.2.2. Поражение мочеполовой системы при герпесвирусной инфекции

Генитальный герпес – это инфекционное заболевание слизистых оболочек и кожи (в некоторых случаях – и других органов и систем), вызываемое вирусом простого герпеса, склонное к рецидивирующему течению.

Возбудители герпетической инфекции уrogenитального тракта *Herpesvirus* серовара 1 и *Herpesvirus* серовара 2 (ВПГ-1, ВПГ-2). Основным этиологическим фактором генитальной герпесвирусной инфекции не так давно считали *Herpesvirus-2*. Однако в настоящее время приоритет отдается *Herpesvirus-1* в связи с возрастающим числом орогенитальных контактов.

Эпидемиология:

1) источник инфекции – больной человек, вирус вызывает инфекцию, часто протекающую бессимптомно, которая характеризуется пожизненным носительством вируса и периодическим его размножением, приводящим к развитию клинического рецидива;

2) пути передачи:

- половой (орогенитальный, оральный или генитально-анальный);
- трансплацентарный;
- контактно-бытовой;
- искусственный (возможно инфицирование медработников при непосредственном контакте с любым биоматериалом);
- контаминационный (при прохождении плода через родовые пути больной герпесом матери);

3) восприимчивый коллектив – дети и взрослые любого возраста.

Этиопатогенез. Вирус, проникнув через входные ворота (кожа, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктивы), размножается в них, вызывая появление типичных пузырько-

вых высыпаний. После репликации вируса в месте инвазии возбудитель перемещается по нервному стволу и остается в латентном состоянии в клетках нервных узлов крестцовых и тройничного нерва. Возможно гематогенное или неврогенное проникновение ВПГ-1 в нервные ганглии тройничного нерва, ВПГ-2 – в поясничные крестцовые узлы, где они находятся в латентном состоянии и периодически реактивируется, что может привести к распространению заболевания.

Вирус простого герпеса может находиться внутри микробов (гонококков), которые служат его переносчиками, способствуя распространению инфекции.

Клинические проявления. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, генитальный герпес классифицируется следующим образом:

- герпетическая инфекция с поражением половых органов и мочеполового тракта;
- герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки.

Герпетическая урогенитальная инфекция у мужчин поражает головку полового члена и внутреннюю поверхность крайней плоти, реже – мошонку и промежность. Воспаление сопровождается лихорадкой, болью в месте поражения, в процесс вовлекаются лимфатические узлы.

Экстрагенитальные проявления инфекции связаны с поражением глаз (кератиты), ЦНС (менингиты) и верхних дыхательных путей (фарингиты).

Клинические проявления инфекции у женщин выражены острее. Первые признаки появляются через 3–10 дней. Поражаются вульва, паховые складки, кожа промежности, ягодиц, бедер; слизистая влагалища, уретры и шейки матки. Воспаление может распространяться на мочевой пузырь и уретру.

Возникшая вирусемия у женщин во время беременности может привести к гибели плода, мертворождению и преждевременным родам.

Отмечены герпетические поражения перианальной и анальной областей, которые появляются у больных после анального секса.

У новорожденных, которые инфицируются при прохождении через родовые пути больной матери, происходит генерализация герпетической инфекции с поражением печени и ЦНС. Возможно поражение кожи конъюнктивы и слизистой полости рта без вовлечения в процесс ЦНС.

Материал для исследования: соскоб или мазки, взятые из основания свежих герпетических поражений кожи, слизистых оболочек мочеиспускательного канала, канала шейки матки; содержимое пузырьков и отделяемое с эрозивно-язвенной поверхности проявлений на коже и слизистой.

При бессимптомных формах необходимо сделать соскоб эпителия уретры или цервикального канала.

9.2.3. Поражение мочеполовой системы при папилломавирусной инфекции

Папилломавирусная инфекция гениталий – это заболевание, которое передается половым путем, поражает аногенитальную область и характеризуется кондиломоматозным видом.

Возбудитель – относится к роду *Papillomavirus*, семейства *Papillomaviridae*, чаще всего встречаются генотипы 6-го и 11-го вирусов.

Эпидемиология:

а) источники инфекции:

- больной;
- вирусоноситель;

б) пути передачи:

- половой;
- контактно-бытовой;
- трансплацентарный;
- контаминационный (при прохождении через родовые пути больной матери);
- искусственный (при инвазивных медицинских манипуляциях);
- самозаражение (аутоинокуляция) – при бритье, эпиляции;

в) восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Вирус способен инфицировать клетки базального слоя эпителия. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя. Инфицированные клетки служат постоянным источником инфицирования. Результатом является нарушение нормальных процессов дифференцировки клеток. Все перечисленные процессы контролируются генами вируса папилломы человека, которые ответственны за

синтез ранних белков вируса Е6 и Е7. Белки Е6 и Е7 выполняют ключевую роль в процессах регуляции клеточного деления и являются онкобелками.

Вирус вызывает образование на травмированных участках остроконечных кондилом (это агрегаты вирусных частиц), возникающих чаще после полового акта. Они имеют вид мелких дольчатых образований по типу «цветной капусты», сидящих на тонкой ножке. Различают одиночные и множественные кондиломы, бледно-розового или телесного цвета.

Клинические проявления. У мужчин поражается крайняя плоть, головка полового члена, уздечка полового члена, промежность, перианальная область, уретра, венечная борозда, мошонка, реже – слизистая оболочка мочеиспускательного канала. Возможна экстраурогенитальная локализация.

У женщин поражается шейка матки, влагалище, промежность, преддверие влагалища и перианальная область. Иногда кондиломы можно обнаружить на отверстии мочеиспускательного канала. Только крупные формы вызывают зуд, боль и отделяемое со зловонным запахом.

Опасны бородавки при беременности. Некоторые папилломавирусы ассоциированы с онкологическими заболеваниями – это вирусы высокого онкогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68; низкого онкогенного риска – 6, 11, 42, 43, 44.

Некоторые типы вируса папилломы человека вызывают цервикальный и аноректальный рак, рак вульвы и полового члена.

Материал для исследования:

– у женщин берут соскоб из уретры и цервикального канала, кровь, биоптаты кондилом;

– у мужчин – соскоб эпителия уретры, биоптаты кондилом, кровь.

9.2.4. Вирусный гепатит В

Вирусный гепатит В – антропонозная вирусная инфекция, которая характеризуется парентеральным механизмом заражения, протекает в острой, хронической форме и как вирусоносительство и приводит к поражению печени с развитием печеночной недостаточности, переходом в хроническую форму, возникновением цирроза печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Возбудитель – вирус гепатита *B* относится к роду *Orthohepadnavirus*, семейства *Hepadnaviridae*.

Эпидемиология:

1) источниками инфекции являются больные с острыми и хроническими формами гепатита *B*, циррозом печени и вирусоносители;

2) пути передачи:

– половой;

– парентеральный, который реализуется при переливании крови, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусами, вирусы передаются при внутривенном введении наркотиков;

– артифициальный;

– транспланцентарный;

3) восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Проникновение вируса в организм осуществляется через поврежденные кожные покровы или слизистые оболочки. После чего он попадает в кровь, возникает вирусемия. Вирус гематогенно диссеминирует в печень, адсорбируется на гепатоцитах. При этом возбудитель не оказывает прямого цитотоксического действия на клетки печени. На поверхности пораженных гепатоцитов происходит экспрессия зрелых вирионов. Разрушение клеток печени происходит в результате действия цитотоксических иммунных механизмов. Выход вирусов происходит путем почкования и цитолиза гепатоцитов.

Клинические формы гепатита *B* подразделяются по типу, течению и тяжести заболевания. По типу инфекции различают субклиническую, стертую, безжелтушную и желтушную формы.

Заболевание часто приобретает хроническое течение и переходит в цирроз печени. Если инфекция протекает по интегративному типу, то чаще проявляется в виде здорового носительства.

Материал для исследования: сыворотка крови, слюна, сперма, менструальная кровь, вагинальный секрет, слезная жидкость, пот, моча, ликвор.

9.2.5. Вирусный гепатит *C*

Вирусный гепатит *C* – инфекционное заболевание, которое характеризуется преимущественно скрытым течением, переходом в хроническую форму, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Возбудитель – РНК-геномный вирус рода *Hepacivirus*, семейства *Flaviviridae*.

Эпидемиология:

– источники инфекции – больные хроническими и острыми формами болезни;

– пути передачи: искусственный; трансплацентарный; половой;

– восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. При попадании в организм вирус проникает непосредственно в кровь, откуда гематогенно заносится в печень, поражает и инфицирует гепатоциты. Процессы репликации вируса происходят преимущественно в печени, с чем связана способность оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки печени, однако возможна и внепеченочная репликация. Прямой цитопатический эффект развивается при репликации вируса в гепатоцитах и обусловлен токсическим действием на клетки специфических продуктов вируса. Главная роль в повреждении гепатоцитов принадлежит FAS-системе – системе рецепторов факторов роста и фактора некроза опухолей. Вирус способен персистировать в организме в течение многих лет.

Большое значение в патогенезе инфекции имеют аутоиммунные процессы, сопровождающие формирование хронического гепатита.

После перенесенного заболевания иммунитет практически не формируется и вирус гепатита персистирует в организме длительное время.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет 2–13 недель, реже – 2–6 недель. Заболевание чаще всего протекает в латентной форме и в виде носительства. В 50% случаев заболевание переходит в хроническую форму с последующим развитием цирроза печени и первичной гепатокарциномы.

Материал для исследования – кровь.

9.3. Грибковые инвазии, передаваемые половым путем

9.3.1. Поражение мочеполовой системы при кандидозном вульвовагините

Урогенитальный кандидоз – заболевание слизистой оболочки и кожи мочеполовых органов грибковой этиологии.

Возбудитель – грибы рода *Candida*.

Эпидемиология:

- 1) источники инвазии: носители и больные;
- 2) пути передачи:
 - половой;
 - контактный (через предметы обихода, загрязненные чешуйками от больного микозом; при занесении возбудителя на мочеполовые органы руками больных);
 - контаминационный (при прохождении через родовые пути больной матери);
- 3) восприимчивый коллектив – женщины и мужчины репродуктивного возраста.

Этиопатогенез. К факторам, располагающим к возникновению урогенитального кандидоза, относят длительную антибиотикотерапию, катетеризацию, длительное пребывание в стационарах больных после ожогов или хирургических операций, наличие сопутствующих заболеваний.

В развитии кандидоза различают следующие этапы: прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией; внедрение (инвазия) в эпителий; преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки; попадание в соединительную ткань собственной пластинки; преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов; проникновение в сосуды; гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Инфекция развивается после попадания гриба-возбудителя на кожу наружных половых органов. У мужчин частыми признаками урогенитального кандидоза является воспаление головки полового члена (баланит) и внутреннего листка крайней плоти (постит) – развивается баланопостит. У женщин начинается вульвовагинит, который выражается в увеличении количества отделяемого, имеющего белый налет. Возникает зуд, чувство жжения или раздражения в области наружных половых органов.

Патоморфологически выделяют два варианта поражения слизистой влагалища – с инвазией и без инвазии. Инвазивный кандидозный вульвовагинит протекает с развитием фибринозного воспаления.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет от нескольких дней до месяца. После заражения инфекция может перейти в форму носительства, без клинических проявлений или проявиться в форме заболевания.

Чаще инфекция поражает женщин. Проявлениями являются вульвовагинит (молочница), уретрит, эндоцервицит, реже – цистит и пиелонефрит.

Для кандидозного вульвовагинита характерны ощущения зуда, жжения в области наружных половых органов, выделения белого цвета, слизистого характера. Часто присутствует неприятный запах. Слизистая наружных половых органов и влагалища отечна, гиперемирована. При попытке отделения серовато-белого налета ощущения зуда усиливаются.

У мужчин грибы рода *Candida* вызывают баланопостит, уретрит, реже – везикулит, эпидидимит, простатит, цистит и пиелонефрит. При кандидозном баланопостите происходит поражение кожи головки и внутреннего листка крайней плоти; характерны гиперемия, эрозии слизистых, покрытые белым или серовато-белым налетом, мацерация и трещины в области крайней плоти. Возникают субъективные ощущения зуда и жжения.

Кандидозный уретрит обычно сочетается с баланопоститом. Слизистая и губки уретры гиперемированы. Процесс часто протекает торпидно. Выделения скудные, прозрачного характера и непостоянные.

Материал для исследования: белесоватые пленки с различных участков слизистой оболочки и кожи мочеполовых органов, отделяемое влагалищного свода, кровь.

9.4. Паразитарные инвазии, передаваемые половым путем

9.4.1. Мочеполовой трихомониаз

Мочеполовой трихомониаз – антропонозная протозойная болезнь с преимущественным поражением мочеполовых органов.

Возбудитель трихомониаза относится к роду *Trichomonas*, виду *Trichomonas vaginalis*.

Эпидемиология:

- источники инвазии – больной человек и носитель;
- пути передачи:

– половой (основной); контактный (заражение через загрязненные полотенца, инструментарий, предметы обихода);

– восприимчивый коллектив – взрослые и подростки.

Группы риска: проститутки и гомосексуалисты; лица, ведущие беспорядочную половую жизнь.

Этиопатогенез. Влагалищная трихомонада обитает только в мочеполовом тракте человека. У женщин местом обитания является влагалище, у мужчин – предстательная железа, семенные пузырьки и уретра.

Попадая в уретру, трихомонады фиксируются на клетках многослойного плоского эпителия и далее через межклеточные пространства распространяются по тканям, проникая в субэпителиальную соединительную ткань, в железы мочеиспускательного канала и лакуны. Возможно и лимфогенное распространение через сеть лимфотических щелей. В мочеполовых органах трихомонады либо не вызывают никаких изменений, либо обуславливают развитие воспаления. Выделяемая трихомонадами гиалуронидаза приводит к значительному разрыхлению тканей и более свободному проникновению в межклеточные пространства как самих паразитов, так и токсических продуктов обмена, а также сопутствующей бактериальной флоры.

Клинические проявления. Инкубационный период при трихомониазе равен в среднем 5–15 дней.

У женщин заболевание чаще всего проявляется симптомами кольпита, уретрита и цистита. Появляются пенистые выделения желтого или мутно-белого цвета, дизурия, гиперемия слизистой оболочки влагалища. На шейке матки образуются эрозии. Трихомонады могут подниматься до уровня придатков матки и переносить на себе бактерии, в частности гонококки, из нижних отделов половых органов в верхние.

У мужчин в инфекционный процесс могут вовлекаться мочеиспускательный канал, предстательная железа и семенные пузырьки. Возникает ощущение жжения в уретре, появляются скудные беловатые водянистые выделения. Трихомониаз часто приводит к мужскому бесплодию. Это связано не только с нарушением проходимости половых путей, но и с прямым повреждающим действием трихомонад на сперматозоиды, которое заключается в снижении их подвижности и жизнеспособности.

Выделяют следующие формы инфекции: свежую (давностью не более двух месяцев); хроническую (давностью свыше двух месяцев); ос-

ложненную; бессимптомную (латентная, трихомонадоносительство – без воспалительного процесса).

Материал для исследования: отделяемое уретры, секрет предстательной железы, влагалищное отделяемое или смыв из влагалища, секрет семенных пузырьков, сперма, материал из прямой кишки, центрифугат свежевыпущенной мочи (для исследования необходим свежевзятый материал).

9.4.2. Лобковый педикулез (фтириаз)

Лобковый педикулез вызывается лобковыми вшами, которые живут на волосах лобка и на коже человека и питаются его кровью.

Возбудитель – *Phthirus pubis* (лобковая вошь).

Эпидемиология:

- источник инвазии – больной человек;
- пути передачи: половой (основной); контактно-бытовой (во время сна в одной постели);
- восприимчивый коллектив – педикулез чаще всего поражает пациентов, ведущих беспорядочную сексуальную жизнь.

Этиопатогенез. Лобковые, как правило, локализуются в генитальной зоне (лобок, мошонка, промежность), на волосяной области вокруг анального отверстия. Реже – локализация экстрагенитальная: усы, брови, ресницы и волосы на голове, в области подмышечных впадин.

Лобковая вошь (яйца – гниды) располагается у основания волоса, крепко закрепляется на нем. Чтобы отделить вошь, обычно вытягивают ее тело пинцетом вдоль волоса. Крепится она с помощью клешней. Вонзает ротовой аппарат в кожу и высасывает кровь из капилляров.

Клинические проявления. Инкубационный период от момента заражения до появления незначительного зуда 25–30 дней. Процесс локализуется на лобке и чаще ограничивается только лобком. Гораздо реже – в процесс вовлекаются кожа бедер и туловища, а также усы и борода. После укуса лобковой вошью появляются голубые или серые пятна, которые быстро исчезают.

Материал для исследования: волосы с лобка, соскоб верхнего слоя эпидермиса.

9.4.3. Чесотка

Чесотка – паразитарное заболевание, поражающее кожу и сопровождающееся зудом кожных покровов, образованием папуловезикул и чесоточных ходов.

Возбудитель – чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei hominis*.

Эпидемиология:

- источник инвазии – больной человек;
- путь передачи:
 - контактно-бытовой – прямой путь (заражение происходит при половом контакте); не прямой путь (через предметы обихода);
 - восприимчивый коллектив – взрослые и дети.

Этиопатогенез. Чесоточным клещам присущ суточный ритм активности, проходящий циклами. Самки активны ночью (днем находятся в покое), когда они прогрызают несколько чесоточных ходов и в каждом откладывают яйца. В течение жизни самка продвигается в слое эпидермиса на 3–6 см.

Жизненный цикл чесоточного клеща делится на две части: накожную (кратковременную) и внутрикожную (длительно протекающую). Внутрикожный период существования представлен репродуктивным и метаморфическим периодами. Во время репродуктивного периода самка прогрызает чесоточный ход и откладывает в нем яйца.

Процесс преимущественно локализуется на кистях, запястьях, животе, ягодицах, половых органах. Личинки выходят на поверхность кожи, контаминируют ее и проникают в волосяные фолликулы и эпидермис. Здесь они превращаются во взрослые особи и выходят на поверхность кожи, где происходит оплодотворение.

Наиболее частым местом локализации клещей являются следы от сдавливания одеждой, половые органы, межпальцевые складки, пупок и ягодицы. У детей возбудитель локализуется на лице и кистях; у новорожденных – на щеках.

Клинические проявления. На месте внедрения клеща начинается кожный зуд, затем возникают папуловезикулы. Вокруг клещевых ходов образуются отчетливые воспалительные узелки или пузырьки, которые зудят и начинают шелушиться. Характерно наличие парных точек –

вход и выход клеща. Эти повреждения часто локализуются на половом члене. Процесс может осложняться бактериальной инфекцией и экзематизацией.

Материал для исследования:

- для обнаружения клещей и их яиц необходимо удалить весь клещевой ход при помощи скальпеля;
- необходимо аккуратно вынуть тело клеща, найти в исследуемом материале яйца, нимфы;
- соскоб с поверхности кожи на наличие клеща методом световой микроскопии (соскоб в минеральном масле).

ГЛАВА 10. АНАЭРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ

10.1. Общие вопросы

Первые данные об анаэробной инфекции появились еще в IV веке до н.э. В работе врача и ученого Гиппократ. Он описал клинику столбняка. Далее Ксенофон описал случаи острого некротизирующего язвенного гингивита.

В 1562 году Амбруаз Паре описал признаки анаэробной инфекции и назвал ее «госпитальная гангрена». В то время врачи и ученые еще не знали о существовании анаэробных бактерий, и только в 1861 году Луи Пастер выделил из клинического материала бактерии – клостридии (*C. septicum*). В 1883 году Н.Д. Монастырским был обнаружен и выделен возбудитель столбняка *Clostridium tetani*, а в 1884 году это сделал А. Николайер. После того как была доказана этиологическая роль бактерий в возникновении анаэробной инфекции, все чаще стали появляться сведения о новых проявлениях и новых возбудителях.

В 40-е годы XX века Н.И. Пирогов дал подробное описание анаэробной инфекции под названием «мефическая гангрена».

В 1893 году была выделена и описана *Veillonella*, описаны возбудители, вызывающие анаэробную гангрену легкого, анаэробный аппендицит, бартолинит и артрит. В начале XX века биологические свойства многих анаэробных бактерий уже интенсивно изучались, так как исследователи научились культивировать и выделять эти бактерии.

В настоящее время увеличивается этиологическая роль анаэробов в патогенезе многих заболеваний, особенно хирургических инфекций, акушерско-гинекологической патологии, инфекций желудочно-кишечного тракта и полости рта.

10.2. Биологические особенности анаэробных бактерий

По отношению к кислороду все микроорганизмы разделяются:

1. **Облигатные аэробы** – аэробные организмы, нуждающиеся в кислороде для дыхания. Помимо клеточного дыхания, эти организмы используют кислород, например, для окисления органических соединений, или в процессе дыхания кислород используется как конечный акцептор электронов.

Примеры бактерий облигатных аэробов: *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio cholerae*.

2. **Микроаэрофильные аэробы** – микроорганизмы, требующие, в отличие от строгих анаэробов, для своего роста присутствия кислорода в атмосфере или питательной среде, но в пониженных концентрациях по сравнению с содержанием кислорода в обычном воздухе (в отличие от аэробов, для роста которых необходимо нормальное содержание кислорода в атмосфере или питательной среде). Многие микроаэрофилы также являются капнофилами, то есть им требуется повышенная концентрация углекислого газа: *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pyogenes*.

3. **Факультативные анаэробы** – организмы, энергетические циклы которых проходят по анаэробному пути, но способны существовать при доступе кислорода, в отличие от облигатных анаэробов, для которых кислород губителен.

4. **Облигатные анаэробы** – организмы, живущие и растущие только при отсутствии молекулярного кислорода в среде, он для них губителен. К облигатным анаэробам относятся прежде всего *Bacteroides* и *Clostridium*, которые могут служить примерами неспорообразующих и спорообразующих строгих анаэробов, соответственно. Другими примерами облигатных анаэробов являются *Peptostreptococcus*, *Treponema*, *Porphyromonas*, *Veillonella*.

5. **Аэротолерантные анаэробы** – анаэробные бактерии, способные к существованию в среде с низким содержанием молекулярного кислорода (O_2). Многие аэротолерантные бактерии могут использовать O_2 на начальных этапах сбраживания глюкозы. К аэротолерантным бактери-

ям относится часть маслянокислых бактерий из рода *Clostridium* (включая возбудителей столбняка и газовой гангрены), молочнокислые бактерии из родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, непатогенные свободноживущие спирохеты и др.

10.3. Классификация анаэробов по способности к спорообразованию

В зависимости от способности к спорообразованию анаэробы классифицируются на неспорообразующие (неклостридиальные) и спорообразующие (клостридиальные).

10.3.1. Неклостридиальные анаэробы

Грамположительные анаэробные бактерии.

Семейство *Peptococcaceae*, род *Peptococcus*: *Peptococcus niger*.

Семейство *Peptostreptococcaceae*.

Род *Peptostreptococcus*: *Peptostreptococcus micros*.

Род *Peptoniphilus*: *P. asaccharolyticus*, *P. harei*, *P. indolicus*, *P. ivorii*, *P. lacrimalis*.

Семейство *Actinomycetaceae*:

Род *Actinomyces*: *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces grovenitzii*, *Actinomyces lingnae*, *Actinomyces radingae*, *Actinomyces europaeus*.

Род *Mobiluncus*: *M. curtisii*, *M. mulieris*.

Род *Aggregatibacter*: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Семейство *Propionibacteriaceae*:

Род *Propionibacterium*: *Peptostreptococcus acnes*, *Peptostreptococcus granulosum*, *Peptostreptococcus avidum*.

Род *Peptoniphilus*: *Peptoniphilus harei*, *Peptoniphilus indolicus*, *Peptoniphilus lacrimalis*.

Род *Micromonas*: *Micromonas micros*.

Род *Finegoldia*: *Finegoldia magnus*

Семейство ***Eubacteriaceae***:

Род ***Eubacterium***: *Eubacterium saephenus*.

Род ***Mogibacterium***: *Mogibacterium timidum*.

Семейство ***Bifidobacteriaceae***:

Род ***Bifidobacterium***: *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium denticolens*, *Bifidobacterium inopinatum*.

Семейство ***Lactobacillaceae***:

Род ***Lactobacillus***: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*.

Грамотрицательные анаэробные бактерии.

Семейство ***Veillonellaceae***:

Род ***Acidaminococcus***: *Acidaminococcus fermentans*.

Род ***Dialister***: *Dialister pneumosintes*.

Род ***Veillonella***: *Veillonella dispar*, *Veillonella atypica*, *Veillonella parvula*.

Семейство ***Bacteroidaceae***:

Род ***Bacteroides***: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides uniformis*.

Семейство ***Porphyromonadaceae***:

Род ***Tannerella***: *Tannerella forsythia*.

Род ***Porphyromonas***: *Porphyromonas gingivalis*.

Семейство ***Prevotellaceae***:

Род ***Prevotella***: *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella heparinolytica*.

Семейство ***Fusobacteriaceae***:

Род ***Fusobacterium***: *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium plauti*.

Род ***Leptotrichia***: *Leptotrichia buccalis*, *Leptotrichia sanguinegens*, *Leptotrichia trevisanii*.

Извитые формы грамотрицательных анаэробных бактерий.

Семейство *Veillonellaceae*.

Род *Selenomonas*: *Selenomonas artemidis*, *Selenomonas diana*,
Selenomonas infelix, *Selenomonas noxia*.

Род *Centipeda*: *Centipeda periodontii*.

Семейство *Campylobacteriaceae*:

Род *Campylobacter*: *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*,
Campylobacter coli, *Campylobacter concisus*.

Семейство *Helicobacteriaceae*:

Род *Helicobacter*: *Helicobacter pylori*.

Семейство *Spirochaetaceae*:

Род *Treponema*: *Treponema denticola*, *Treponema orale*, *Treponema pallidum*,
Treponema vincentii, *Treponema microdentium*.

В табл. 15 представлены факторы вирулентности анаэробов.

Таблица 15

Факторы вирулентности анаэробов

Фактор вирулентности	Микроорганизмы	
Адгезия	Капсульные полисахариды Фимбрии Гемагглютинины Лектин	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Инвазия	Фосфолипаза Протеазы	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
Повреждение тканей	Экзотоксины Гемолизины Протеазы Коллагеназа Фибринолизин Нейраминидаза Гепариназа Цитоксины Энтеротоксины Нейротоксины	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium botulinum</i>

Фактор вирулентности		Микроорганизмы
Факторы, угнетающие иммунную систему	Капсула	<i>Bacteroides spp.</i>
	Липополисахариды	<i>Bacteroides spp.</i>
	Протеазы	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
	Оксидоредуктазы	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
	Продукты метаболизма	<i>Prevotella melaninogenica</i>
	Жирные кислоты	Большинство анаэробов
Активаторы факторов повреждения	Липополисахариды	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	Поверхностные структуры	<i>Porphyromonas gingivalis</i>

10.3.2. Клостридиальные анаэробы

Семейство *Clostridiaceae*, род *Clostridium*: *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium sporogenes*.

Анаэробы неравномерно заселяют различные биотопы организма человека.

В табл. 16 представлен видовой состав анаэробов, характерный для различных биотопов.

Таблица 16

Видовой состав анаэробной микрофлоры в разных биотопах

Биотоп	Видовой состав анаэробной микрофлоры
Кожа	Анаэробы представлены в значительной мере бактериями рода <i>Propionibacterium</i> (<i>P. acnes</i>)
Полость рта	<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>
Дыхательный тракт	<i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Peptococcus spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , редко <i>Actinomycetes spp.</i>
Кишечник	<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>
Уретра	<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>
Влагалище	Около 50% процентов бактерий из секрета шейки матки и влагалища являются анаэробами: <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Mobiluncus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>

Этиологическая роль анаэробной микрофлоры в развитии различных заболеваний органов и систем организма человека представлена в табл. 17.

Таблица 17

Заболевания, обуславливаемые анаэробными инфекциями

Биотоп в организме	Нозологические формы
Голова и шея	Нетравматические абсцессы головы Хронические синуситы Инфекции перимандибулярного пространства
Грудная клетка	Аспирационные пневмонии Абсцесс легкого Эмпиема
Брюшная полость	Абсцессы или перитониты Аппендициты Абсцесс печени
Женская половая система	Абсцессы малого таза Воспалительные процессы
Мягкие ткани	Раневая инфекция Кожные абсцессы Диабетические язвы Некlostридиальный целлюлит
Система кровообращения	Интраабдоминальный сепсис Септический аборт

10.4. Классификация анаэробной инфекции

10.4.1. Классификация анаэробной инфекции по клинико-морфологическим формам

Эмфизематозная (классическая). В пораженных тканях процессы газообразования преобладают над отеком. Наиболее частый возбудитель *S. perfringens*.

Отечная (токсическая). Характеризуется преобладанием отека над газообразованием. Основной возбудитель *S. oedematis*.

Смешанная (газово-отечная). Вызывается ассоциацией токсических и газообразующих анаэробов.

Флегмонозная. Протекает в сочетании с нагноением.

Некротическая. Характеризуется распадом тканей. Вызывается чаще *C. sporogenes*.

Тканерасплавляющая. Характеризуется тяжелым течением.

10.4.2. Классификация анаэробной инфекции по анатомическим проявлениям

Эпифасциальная (поверхностная) форма – это кластридиальный и некластридиальный целлюлит, эпифасциальная газовая гангрена, некротизирующий фасциит.

Основные возбудители: *C. perfringens*, *C. septicum*, некластридиальные анаэробы.

Субфасциальные формы (поражение глубоких слоев мягких тканей):

- миозит (острая анаэробная инфекция скелетных мышц);
- инфекции, локализованные в мышечных футлярах:
- псоас-абсцесс (абсцесс, возникающий в клетчатке, окружающей подвздошно-поясничную мышцу);
- абсцесс прямой кишки;
- кластридиальный мионекроз (газовая гангрена);
- некластридиальный мионекроз.

3. Смешанные формы (серозные, флегмонозно-некротические).

10.4.3. Классификация анаэробной инфекции по источнику происхождения

По источнику происхождения анаэробные инфекции принято подразделять на **внебольничные и внутрибольничные**.

10.4.4.1. Основные клинические формы анаэробной инфекции

Выделяют следующие основные клинические формы анаэробных инфекций:

1. Плевроролечная.
2. Диабетическая инфекция стопы.

3. Бактериемия и сепсис.
4. Диарея.
5. Хирургическая анаэробная инфекция ран и мягких тканей.
6. Газообразующие инфекции мягких тканей.
7. Медленно развивающаяся некротическая раневая инфекция.
8. Псевдомембранозный колит.
9. Акушерско-гинекологическая инфекция.
10. Анаэробные инфекции у онкологических больных.

В табл. 18 представлены основные клинические формы анаэробной инфекции и анаэробы, их вызывающие.

Таблица 18

**Клинические формы анаэробной инфекции
и анаэробы, их вызывающие**

Клиническая форма	Микроорганизмы
Плевроролечная инфекция	<i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Bacteroides fragillis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Veillonella spp.</i>
Диабетическая инфекция стопы	<i>Bacteroides fragillis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>
Бактериемия и сепсис	<i>Bacteroides fragillis</i>
Столбняк	<i>Clostridium tetani</i>
Диарея	<i>Bacteroides fragillis</i>
Хирургическая анаэробная инфекция	Полимикробная анаэробная и аэробная микрофлора
Газообразующие инфекции мягких тканей	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Clostridium spp.</i>
Клостридиальный мионекроз (газовая гангрена)	<i>Clostridium perfringens</i>
Медленно развивающаяся некротическая раневая инфекция	Полимикробная анаэробная и аэробная микрофлора
Псевдомембранозный колит	<i>Clostridium difficile</i>
Анаэробная инфекция у онкологических больных	<i>Bacteroides fragillis</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>

Факторы, необходимые для развития анаэробной инфекции:

- проникновение возбудителей в несвойственные им места обитания (подкожную клетчатку, плевральную или брюшную полости) вследствие травм, операций, осложнений;
- низкое давление кислорода в тканях и сниженный окислительно-восстановительный потенциал среды, наличие гипоксии тканей;
- осколочные ранения нижних конечностей с размозжением тканей;
- местные и общие нарушения кровообращения;
- снижение общей и местной резистентности организма (охлаждение, отморожение, переутомление, стрессовые ситуации);
- длительный прием гормонов и цитостатиков, вторичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания;
- близкое расположение мест повреждений к зонам естественной локализации анаэробов (нижние конечности, промежность, дистальные отделы ободочной кишки, верхние дыхательные пути);
- несоблюдение санитарно-гигиенических правил, неадекватный уровень оказания медицинской помощи.

10.5. Анаэробные клостридиальные инфекции

Особенности клиники клостридиальных инфекций:

- преобладание в клинике процессов газообразования и отека – это ведущий признак анаэробной клостридиальной инфекции;
- общие симптомы интоксикации;
- боль в области раны или патологического очага;
- поражение подкожной жировой клетчатки, которая приобретает грязно-серую окраску с участками кровоизлияний и неприятным зловонным запахом;
- поражение мышечной ткани при анаэробных миозитах: мышцы становятся похожими на вареное мясо, тускнеют и пропитываются серозной жидкостью с неприятным зловонным запахом; мышечная ткань поражается на всю толщину;
- при анаэробном клостридиальном целлюлите поражается жировая подкожная клетчатка, кожа приобретает синюшный цвет, наблюдается плотный отек в зоне очага поражения.

10.5.1. Микробиология столбняка

Столбняк – зооантропонозное острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы и проявляющееся тоническим напряжением скелетной мускулатуры и генерализованными судорогами.

Возбудитель – *Clostridium tetani*.

Морфология. По морфологии это крупные Гр(+)-палочки, перитрихи, не способны образовывать капсулу. Образуют крупные споры, терминально расположенные.

Антигенное строение: видоспецифический антиген; типоспецифические Н-антигены, по которым они подразделяются на 10 сероваров.

Культуральные свойства. Облигатные анаэробы. Для культивирования необходимы строго анаэробные условия. При посеве материала в полужидкий агар через 24–48 часов формируются колонии в виде чечевицы. На твердой питательной среде дает прозрачные серые шероховатые колонии.

Биохимическая активность. У возбудителя практически отсутствуют сахаролитические и протеолитические свойства.

Факторы вирулентности. У возбудителей столбняка существуют экзотоксины, состоящие из двух фракций: тетаноспазмина – (нейротоксин, поражающий продолговатый мозг) и тетанолизина (гемолизин).

Резистентность. Образование спор начинается на 2–3 день. Споры чрезвычайно устойчивы к влиянию факторов внешней среды.

Эпидемиология:

1. Источником и резервуаром является почва. Попадая с испражнениями животных и человека в почву, возбудитель и споры накапливаются в ней.

2. Путь передачи – контактный.

3. Восприимчивый коллектив – дети и взрослые.

Этиопатогенез. Тетаноспазмин проникает в ЦНС по периневральным пространствам, распространяясь по кровеносным и лимфатическим сосудам. Он фиксируется ганглиозидами клеток спинного мозга и ствола головного мозга. Токсин блокирует освобождение медиатора в синапсах двигательных нервов, что приводит к развитию резко выра-

женной гиперрефлексии и резких спазмов скелетных мышц в ответ на любое раздражение. Нарушается синаптическая передача в мионевральных соединениях, возможно, вследствие накопления ацетилхолина.

Тетанолизин – мембранотропный токсин, обладает гемолитическим, кардиотоксическим и летальным действиями.

Клинические проявления: лихорадка; выраженная потливость; мышечные боли; напряженность мышц на месте травмы; напряжения и тризм жевательных и мимических мышц лица; сардоническая улыбка; ригидность, спазмы, судороги мышц грудной клетки и живота; тело вытягивается, становится прямым и неподвижным; судороги мышц; смерть наступает от асфиксии.

Материал для исследования: промывные воды желудка, испражнения, кровь, моча и рвотные массы. Исследованию подлежат и продукты, послужившие причиной отравления.

10.5.2. Микробиология газовой гангрены

Газовая гангрена – анаэробная тяжелая раневая инфекция человека.

Возбудители газовой гангрены: чаще всего вызывают *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*.

Морфология. *Clostridium perfringens* – нормальный обитатель кишечника человека и животных. Это крупные Гр(+) неподвижные палочки с центрально расположенными спорами и способностью образовывать капсулу в организме.

Антигенная структура – по антигенной специфичности экзотоксина выделяют шесть серологических вариантов: А, В, С, D, Е, F.

Культуральные свойства. Облигатный анаэроб. На кровяном агаре образуют колонии средней величины с зоной В-гемолиза.

Биохимические свойства. Имеют выраженную сахаролитическую активность.

Факторы вирулентности:

1. *Clostridium perfringens* – секретирует мембранотоксин (гистотоксин) – экзотоксин, который подразделяется на три токсина: альфа-токсин – оказывает дерматонекротизирующее, гемолитическое и летальное действие; бета-токсин вызывает некроз тканей; тета-токсин – имеет гемолитическое и летальное действие.

2. Энтеротоксин – вызывает пищевые токсикоинфекции.

3. Кроме экзотоксинов возбудитель обладает высокой инвазией и способностью продуцировать ферменты агрессии и защиты, оказывающие разрушающее действие на клетки соединительной ткани и мышц.

Резистентность. Споры способны длительное время сохраняться в окружающей среде.

Эпидемиология. *Clostridium perfringens* распространены повсеместно, бактерии выделяют из воды, почвы и сточных вод. Также они колонизируют кишечник животных и человека. У человека возбудитель газовой гангрены вызывает два типа поражений – газовую гангрену и пищевые токсикоинфекции.

Эпидемиология:

- источник инфекции и резервуар – почва;
- путь передачи – контактный;
- восприимчивый коллектив – люди с тяжелыми и несвоевременно обработанными травмами.

Этиопатогенез. Газовая гангрена – это патологический процесс, который дает различные клинические проявления в зависимости от локализации процесса.

В основе патогенного действия лежит высокая скорость размножения и способность инфекта продуцировать токсины – чаще всего мембранотоксин, который вызывает гидролиз фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран, вследствие чего наступают гемолиз эритроцитов, распад тучных клеток, изменения мелких сосудов. При действии на мембраны лейкоцитов снижается их фагоцитарная активность.

Тета-токсин оказывает прямое и опосредственное действие на клетки-мишени. Прямое действие заключается в разрушении эритроцитов, лейкоцитов и в обеспечении инвазии и участия в некрозе в очаге инфекции. Опосредованное действие проявляется в воздействии на клетки миокарда и нарушении сердечной деятельности, стимуляции выхода противовоспалительных цитокинов, что порой приводит к шоку. Образование токсинов, ферментов агрессии и защиты в конечном итоге приводит к гангренозному, экссудативному или флегмонозному воспалению подкожной клетчатки, особенно мышц, которое сопровождается накоплением большого количества газа и экссудата. Всасывание микробных токсинов способно вызывать токсинемию, в тяжелых случаях – развитие анаэробного сепсиса.

Этиопатогенез. Благоприятной средой для размножения клостридий газовой гангрены служат мертвые или поврежденные клетки и ткани, поэтому наиболее опасны повреждения с обширной раневой поверхностью, нарушением кровообращения, гематомами и разможеными мышцами. Попадая в такие раны, клостридии быстро размножаются в глубоких поврежденных тканях и выделяют эндотоксин. Обладая высокой инвазией, они проникают в здоровую ткань, повреждают ее, вызывая некроз.

Клинические проявления. Для инфекции характерны: прогрессирующий некроз тканей, отек, газообразование в тканях, интоксикация за счет отравления организма продуктами жизнедеятельности возбудителя и продуктами распада тканей.

Материал для исследования: кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое.

10.5.3. Микробиология ботулизма

Ботулизм – острое тяжелое токсико-инфекционное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы, преимущественно продолговатого и спинного мозга.

Возбудитель – *C. botulinum*.

Морфология. По морфологии это ГР(+)-палочки, разного размера, со жгутиками, образуют споры, расположенные на конце клетки.

Антигенная структура сложная, представлена целлюлярными антигенами.

Культуральные свойства. Облигатные анаэробы. Растут на среде Китта – Тароцци, образуя муть с последующим осадком. Культура издает неприятный запах прогорклого масла.

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью.

Факторы вирулентности. Основной фактор вирулентности – экзотоксин.

Подразделяется на семь различных антигенных типов: А, В, С, Д, Е, F, G.

Резистентность. Токсин разрушается при нагревании. Под воздействием формалина переходит в анатоксин. Споры выдерживают кипя-

чение пять часов и устойчивы к воздействию различных химических факторов, выдерживают высушивание до одного года.

Эпидемиология:

I. Источник и резервуар инфекции – в основном почва. Ботулизм – сапронозная, зоонозная инфекция. Возбудители широко распространены в природе, благодаря образованию спор долго сохраняются во внешней среде (почве), откуда инфицируют пищевые продукты и при несоблюдении технологии их приготовления размножаются и выделяют экзотоксин – самый сильный среди всех известных ботулинических ядов.

II. Путь передачи – пищевой (для возникновения отравления необходимо размножение возбудителя в анаэробных условиях с накоплением ботулотоксина (ветчина, колбасы, консервы, соленая рыба), а также в консервированных овощах, фруктах, грибах.

III. Восприимчивый коллектив – взрослые и дети.

Этиопатогенез. Человек заболевает, употребляя в пищу продукты, содержащие ботулотоксин. Больной человек не опасен для окружающих. Действие инфекта на организм обусловлено блокированием освобождения ацетилхолина или его образования в синапсах и нейромышечных соединениях.

Клинические проявления. Ботулизм характеризуется тяжелой интоксикацией с преимущественным поражением ЦНС. При этом развиваются зрительные расстройства, нарушения координации глазных мышц, затрудняются процессы глотания, прогрессируют признаки бульбарного паралича, смерть наступает от паралича дыхательных мышц или остановки сердца.

Материал для исследования: промывные воды желудка, испражнения, кровь, моча и рвотные массы. Исследованию подлежат и продукты, послужившие причиной отравления.

10.6. Неклостридиальная анаэробная инфекция

Неклостридиальные анаэробы – нормальные обитатели организма человека, обильно колонизирующие слизистые оболочки внутренних органов. Они являются возбудителями оппортунистических инфекций с различной локализацией. Чаще всего неклостридиальные анаэробы поражают полость рта, вызывая пульпиты, периодонтиты, абсцессы,

флегмоны; вызывают гнойные процессы в брюшной полости – перитонит, абсцессы органов малого таза; абдоминальный сепсис; эмпиему плевры; аспирационные пневмонии; абсцессы мозга.

Инфекционные процессы, вызванные неклостридиальными анаэробами, характеризуются рядом общих патологических и клинических проявлений:

- эндогенный характер происхождения;
- развитие серозно-гнойного, гнойного или гнойно-некротического воспаления тканей;
- генерализация процесса, часто приводящая к септическому течению;
- полимикробная этиология.

10.7. Особенности клиники неклостридиальных инфекций

Диапазон заболеваний, вызываемых неклостридиальными анаэробами, разнообразен – от поверхностных флегмон и обширных некротических поражений мягких тканей до абсцесса легких, перитонита и сепсиса.

Выделяют группу специфических клинических признаков неклостридиальной инфекции:

- первично-гнилостный характер поражения тканей, которые в ходе инфекционного процесса приобретают грязно-серый или серо-зеленый оттенок;
- границы очага поражения чаще без четких контуров, некрозы распространяются за сутки на 15–20 см в диаметре;
- гнилостный запах раневого экссудата;
- отечность мягких тканей по периферии раны с наличием признаков воспалительного вала до 2–3 см;
- инфекция развивается на фоне лечения аминогликозидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Книга предназначена для врачей лабораторной диагностики, а среди них многие имеют биологическое или ветеринарное образование. К сожалению, будучи прекрасными лабораторными специалистами, они мало знакомы с вопросами теоретической инфектологии. В связи с этим одна из основных задач данной работы состоит в том, чтобы наиболее полно ответить на вопросы о возникновении и развитии инфекционной болезни, эпидемиологии, этиопатогенезе, клинике и диагностике. В издании даются характеристика разных видов инфекционного процесса и классификации различных групп инфекционных болезней.

Особое внимание уделяется новым группам инфекций: биопленочным инфекциям, связанным с установлением катетера и искусственной вентиляцией легких; новым инфекциям, вызванным ранее неизвестными возбудителями.

Тема медленных инфекций, имеющих прогредиентное течение, рассматривается в монографии с нескольких позиций: характеристики нового инфекционного агента – приона, его основных биологических свойств и главных этапов этиопатогенеза прионных инфекций.

Рассмотрены проблемы микробиологии внутрибольничных и перинатальных инфекций как одной из составляющих клинической микробиологии.

Надеемся, что данная книга как источник объективной информации по наиболее важным вопросам возникновения и развития инфекционного процесса будет полезна для специалистов разных направлений медицины.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Адаскевич, В.П. Кожные и венерические болезни [Текст] / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. – 2-е изд. – М.: Мед. лит, 2009. – 672 с.

Анكيرская, А.С. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденных [Текст] / А.С. Анكيرская, Б.Л. Гуртовой, И.П. Елизарова // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 5. – С. 70–77.

Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы [Текст] / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Н.И. Мельникова, И.Ф. Острейков // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 27–32.

Гавришева, Н.А., Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты [Текст]: учеб. пособие / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 282 с.

Гранатов, В.М. Хламидиозы [Текст] / В.М. Гранатов. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 192 с.

Инфекции нервной системы с прогрессивным течением [Текст] / В.И. Покровский, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин [и др.]. – СПб: Фолиант, 2007. – 264 с.

Инфекционные и паразитарные болезни развивающихся стран [Текст]: учеб. пособие / под ред. акад. РАО Н.В. Чебышева, чл.-корр. РАМН С.Г. Пака. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 496 с.

Клиническая паразитология [Текст]: руководство / А.Я. Лысенко, М.Г. Владимирова, А.В. Кондрашин, Дж. Майори. – Женева: ВОЗ, 2007. – 53 с.

Лабораторная диагностика инфекционных болезней [Текст]: справочник / под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. – М.: БИНОМ, 2013. – 648 с.

Лобзин, Ю.В. Очерки инфектологии [Текст] / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, О.В. Беляева. – Джангар, 2007. – 382 с.

Марри, П.Р. Клиническая микробиология [Текст]: кр. руководство / П.Р. Марри, И.Р. Шей. – М.: Мир, 2006. – 425 с.

Материалы к элективному курсу «Микробные сообщества» [Текст] / Г.М. Шуб, И.Г. Швиденко, Е.А. Пронина, А.В. Белобородова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 245–247.

Маянский, А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать – плод» [Текст] / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – № 4 (ч. 1). – С. 12–19; – Т. 1, № 5 (ч. 2). – С. 5–13.

Маянский, А.Н. Патогенетическая микробиология [Текст]: руководство / А.Н. Маянский. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 520 с.

Медицинская микология [Текст] / А.В. Андреев [и др.]; под ред. В.Б. Сбойчикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.

Медицинская вирусология [Текст]: руководство / под ред. акад. РАМН Д.К. Львова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 656 с.

Паразитарные болезни человека [Текст]: рук. для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб.: Фолиант, 2006. – 592 с.

Патологическая физиология [Текст]: учеб. пособие. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2004. – 663 с.

Попов, О.В. Анаэробная хирургическая инфекция [Текст]: учеб.-метод. пособие / О.В. Попов, С.А. Алексеев, А.И. Лемешевский. – Минск: БНМУ, 2011. – 32 с.

Райкова, С.В. Иммунологические методы диагностики инфекционных заболеваний [Текст]: учеб. пособие / С.В. Райкова, И.Г. Швиденко, Н.Г. Ходакова. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2015. – 60 с.

Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных [Текст] / под ред. акад. РАН Д.К. Львова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 1200 с.

Руководство по медицинской микробиологии [Текст] / сост. А.С. Лабинская. – М.: БИНОМ, 2013. – 752 с. – Кн. 3, т. 1: Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика.

Руководство по медицинской микробиологии [Текст] / сост. А.С. Лабинская. – М.: БИНОМ, 2014. – 880 с. – Кн. 3, т. 2: Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты.

Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции [Текст]: рук. для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2008. – 480 с.

Шкарин, В.В. Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы [Текст] / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2012. – 512 с.

Научное издание

**Донецкая Эврика Георгиевна-Авраамовна
Зрячкин Николай Иванович**

ИНФЕКТОЛОГИЯ

Редактор О.Н. Чуманова
Верстка – И.И. Соловьёв

Подписано к печати 26.11.2019 г.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Формат 60 * 84 ¹/₁₆.
Гарнитура Times New Roman.
Усл.-печ. л. 17,44. Тираж 500. Заказ № 41/06129

Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского.
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Отпечатано в соответствии с представленными материалами
в ООО «Амирит»,
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.
Тел.: 8-800-700-86-33 | (8452-2) 24-86-33
E-mail: zakaz@amirit.ru
Сайт: amirit.ru